

**DOKU GENİŞLETME AMAÇLI HİDROJEL SENTEZİ,  
KARAKTERİZASYONU VE ŞİŞME KİNETİĞİ**

**HYDROGEL SYNTHESIS AS A TISSUE EXPANDER,  
CHARACTERIZATION AND SWELLING KINETICS**

**ELİF SUNA SOP**

**Prof. Dr. MENEMŞE GÜMÜŞDERELİOĞLU**

**Tez Danışmanı**

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinin

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

olarak hazırlanmıştır.

2013

**ELİF SUNA SOP**'un hazırladığı “**Doku Genişletme Amaçlı Hidrojel Sentezi Karakterizasyonu ve şişme Kinetiği**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından “**Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı**”nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan

(Prof. Dr. Zümriye AKSU)

Danışman

(Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOğLU)

Üye

(Prof. Dr. Selma MUTLU)

Üye

(Prof. Dr. Mehlika PULAT)

Üye

(Yrd. Doç. Dr. Ayşe KARAKEÇİLİ)

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fatma Sevin DÜZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak yazdığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

09/07/2013

İmza

ELİF SUNA SOP

## ÖZET

### DOKU GENİŞLETME AMAÇLI HİDROJEL SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ŞİŞME KİNETİĞİ

ELİF SUNA SOP

Yüksek Lisans, Kimya Mühendisliği Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU

Temmuz 2013, 110 sayfa

Bu çalışma 111S120 numaralı “Yeni Bir Osmotik Yumuşak Doku Genişletici Geliştirilmesi: İn-vitro ve İn-vivo Çalışmalar” adlı TÜBİTAK Projesi desteği ile hazırlanmıştır. Yapılan çalışmada, doku hasarlarının kapatılması, doku onarımı gibi çeşitli amaçlarda kullanılacak ve mevcut yumuşak doku genişleticilerde yaşanmakta olan temel problemleri ortadan kaldıracak özelliklere sahip yeni bir yumuşak doku genişletici hidrojel sistemin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik olarak, mevcuda göre daha yüksek biyouyumluluğa sahip polimerlerden, daha yavaş hızda ve yüksek kapasitede şişebilen ve mümkün olduğunca küçük ebatlarda şekillendirilebilen hidrojeller üretilmiştir. İstenilen şişme kinetiğine sahip hidrojeller, şişme hızını düşürmek ve kontrol altına almak için silikon bir kılıf içerisine konularak kullanılmış ve yara iyileşmesine olanak tanıyacak olan yaklaşık ilk on günlük süreçteki şişme hızını yavaşlatmak için silikon kılıf üzerindeki delik PCL nanofiber kullanılarak kapatılmıştır.

Hidrojel sistemleri serbest radikalik zincir polimerizasyonu ve çapraz bağlanma reaksiyonu ile sentezlenmişlerdir. Monomer olarak 2-hidroksietil metakrilat (HEMA), akrilik asit (AAc), akrilamid (AAm), metil metakrilat (MMA) ve doğal bir polimer olan karboksimetil selüloz (CMC) kullanılarak değişik bileşimlerde p(HEMA-ko-CMC), p(AAm-ko-AAc), p(AAm-ko-HEMA) ve p(AAm-HEMA-MMA) kopolimerleri sentezlenmiştir. Tüm hidrojel sistemleri için çapraz bağlayıcı olarak N,N'-Metilenbis akrilamid (BIS) ve polimerizasyon başlatıcı çifti olarak amonyum persülfat (APS) ve N,N,N',N'-Tetrametilendiamin (TEMED) kullanılmıştır. Hidrojeller 10 mm uzunluk ve 3 mm çapa sahip olacak şekilde hazırlanmıştır.

Hidrojellerin karakterizasyonu için 37°C'de fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH=7.4) ortamında yürütülen dinamik şişme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Deneylerde monomer ve çapraz bağlayıcı miktarı değiştirilerek farklı şişme özelliği gösteren hidrojel matrisler sentezlenmiş ve bu hidrojellerin şişme davranışının tersinirliği incelenmiştir. Bunun yanı sıra, yapısal karakterizasyon için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) görüntüleri alınmış ve FTIR analizi yapılmış, mekanik özellikler sıkıştırma testi, ısıl özellikler TGA analizi ve toksik özellikler sitotoksikite testleri ile belirlenmiştir.

Dinamik şişme çalışmaları sonucunda, en uygun şişme profili gösteren hidrojel sisteminin %585 denge su içeriği ile p(AAm-ko-HEMA) hidrojelleri olduğu görülmüştür. Silikon kılıf içerisine konularak kullanılan hidrojellerde ise bu değer % 190 olarak ölçülmüştür. Kılıf üzerindeki deliğin kapatılması ise ilk 13 günlük süredeki şişme hızını düşürerek, şişme prosesini yaranın iyileşmesine olanak sağlayacak düzeye getirmiştir. Elde edilen sonuçlar kapsamında sentezlenen hidrojel sisteminin mevcut yumuşak doku genişletici hidrojele alternatif olabileceği ve doku genişletici olarak kullanılabilmesi düşüncesi desteklenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** AAm, HEMA, Hidrojel, Doku genişlemesi, Doku genişletici

## **ABSTRACT**

### **HYDROGEL SYNTHESIS AS A TISSUE EXPANDER, CHARACTERIZATION AND SWELLING KINETICS**

**ELİF SUNA SOP**

**Master of Science, Department of Chemical Engineering**

**Supervisor: Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU**

**July 2013, 110 pages**

This thesis was prepared with the support of TÜBİTAK Project, named “Yeni Bir Osmotik Yumuşak Doku Genişletici Geliştirilmesi: İn-vitro ve İn-vivo Çalışmalar” with the code number 111S120. The main goal of this research is to develop a hydrogel system, which is eliminating the problems seen in current soft tissue expander, for used in reconstructive and plastic surgeries such as the closure of tissue defects. For this purpose, hydrogels with lower swelling rate and higher swelling capacity were produced from the polymers which are more biocompatible from current expander with the size as small as possible. Then, to reduce and control gel swelling, hydrogels with desired swelling kinetic covered with silicon shell and the pore on the shell was closed by PCL nanofiber to allow wound healing for approximately the first ten days.

Hydrogels systems were prepared by a free radical chain polymerization and cross-linking. 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA), acrylic acid (AAc), acrylamide (AAm), methyl methacrylate (MMA) and a natural polymer carboxy methyl cellulose (CMC) were used as monomers and with these monomers, p(HEMA-ko-CMC), p(AAm-ko-AAc), p(AAm-ko-HEMA) and p(AAm-HEMA-MMA) hydrogels having different compositions were synthesized. N,N'-Methylenebis acrylamid (BIS) was used as a crosslinker and ammonium persulphate (APS) and N,N,N',N'-Tetramethylenediamine (TEMED) was used as the redox initiator pair. Synthesized hydrogels had 3 mm diameter and 10 mm length.

In order to characterize hydrogels, dynamic swelling studies performed at 37°C in phosphate buffer solution (PBS, pH=7.4). Hydrogel matrices with different swelling properties were synthesized by changing the amount of monomer and cross-linker

and swelling reversibility of these hydrogels were investigated. Besides, hydrogel structure is observed by Scanning Electron Microscope (SEM) analysis, gel composition evaluated by FTIR spectroscopy, mechanical properties determined by compression test, thermal properties obtained by TGA and toxic properties were performed by cytotoxicity assays.

As a result of dynamic swelling studies, the hydrogel system producing the appropriate swelling profile was determined to be p(AAm-ko-HEMA) hydrogel with equilibrium swelling content of %585. As for hydrogels with silicone shell, equilibrium swelling content is measured as 190%. Closing the pore on the silicone shell was decreased the swelling rate of hydrogels for the first 13 days and make it possible to swelling process allowed wound healing. Through the experimental results, it is supported that synthesized hydrogel system can be used as a soft tissue expander and it can be alternative to a current hydrogel tissue expander.

**Keywords:** AAm, HEMA, Hydrogel, Tissue expansion, Tissue expander

## TEŞEKKÜRLER

Bilgi birikimi ve tecrübesi ile tez çalışmamın yönlendirilmesi, yürütülmesi ve sonuca ulaşabilmesi için gerekli desteği hiç bir zaman benden esirgemeyen, farklı bakış açısı sayesinde yüksek lisans eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, her zaman sevgi ve saygı duyacağım çok değerli hocam Prof. Dr. Menemşe Gümüşderelioğlu'na,

Tez çalışmama 111S120 no'lu proje kapsamında maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a,

Hayatım boyunca sevgisini, maddi ve manevi desteğini benden asla esirgemeyen ve beni hep sevgi ve sabırla destekleyen, başta annem olmak üzere tüm aileme,

Çalışmalarımın yürütülmesinde önemli katkıları olan, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşmaktan hiçbir zaman kaçınmayan sevgili arkadaşım Tuğrul Tolga Demirtaş'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum laboratuvar arkadaşlarım Işıl Gerçek Beşkardeş, Damla Çetin Altındal, Merve Çapkın Yurtsever, Murat Şimşek, Anıl Sera Çakmak, Soner Çakmak, Ekin Özge Tunçay, Müşra Zeren, Pınar Türkyılmaz ve Gökçe Kaynak'a,

Mantıklı fikirlerine her zaman güvendiğim, sıkıntılı zamanlarımda bana hep destek olan, dostluklarını benden hiçbir zaman esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Barış Çetin, Sefa Taşaltın, İlhan Ayas, Birce Pekmezci, Tuğçe Turunç ve Mert Gül'e

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.



# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
ATIF SAYFASI .....	ii
ETİK .....	iii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	v
TEŞEKKÜRLER.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xvi
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	4
2.1.Hidrojeller .....	4
2.1.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması .....	7
2.1.1.1. Homopolimer Hidrojeller.....	8
2.1.1.2. Kopolimer Hidrojeller .....	8
2.1.1.3. Çoklu Polimer Hidrojeller.....	8
2.1.1.4. IPN veya İç İç Geçmiş Polimerik Ağ Yapılı Hidrojeller.....	8
2.1.1.5. Nötral (İyonik Olmayan) Hidrojeller.....	9
2.1.1.6. İyonik Hidrojeller.....	9
2.1.1.7. Fiziksel Çapraz Bağlı Hidrojeller .....	10
2.1.1.8. Kimyasal Çapraz Bağlı Hidrojeller.....	10
2.1.2. Hidrojellerin Eldesi ve Yapısı .....	11
2.1.2.1. Kimyasal Çapraz Bağlanma ile Hidrojel Hazırlanması .....	11
2.1.2.2. Yüksek Enerjili Işınlara İle Hidrojel Hazırlanması .....	12
2.1.3. Hidrojellerde Suyun Konumu .....	13

2.1.4. Hidrojellerin Şişme Özellikleri .....	14
2.1.5. Hidrojellerin Kullanım Alanları.....	19
2.1.6. Hidrojellerin Karakterizasyonu .....	22
2.1.6.1. Dinamik Şişme Testleri.....	22
2.1.6.2. Hidrojellerin Şişme Kinetiğinin Matematiksel Analizi .....	23
2.2. Doku Genişlemesi .....	29
2.1.1. Doku Genişleticilerin Tarihçesi .....	29
2.1.2. Doku Genişleticilerin Karşılaştırılması .....	33
2.1.3. Doku Genişlemesi Yönteminin Avantajları ve Dezavantajları.....	36
2.1.4. Doku Genişlemesinin Kullanım Alanları .....	37
3. DENEYSEL ÇALIŞMA.....	39
3.1. Kimyasal Maddeler.....	39
3.2. Hidrojel Sentezi.....	41
3.2.1. p(HEMA-ko-CMC) Hidrojellerinin Sentezi .....	41
3.2.2. p(AAm-ko-AAc) Hidrojellerinin Sentezi .....	42
3.2.3. p(AAm-ko-HEMA) ve p(AAm-HEMA-MMA) Hidrojellerinin Sentezi .....	43
3.3. Şişme Hızının Kontrol Altına Alınması ile İlgili Çalışmalar .....	45
3.3.1. Hidrojellerin Kaplanması .....	45
3.3.1.1. Pluronik Asit İle Kaplama .....	45
3.3.1.2. Çapraz Bağlı Jelatin Çözeltisi İle Kaplama .....	46
3.3.2. Hidrojellerin Kılıflanması.....	46
3.3.3. Kılıf Üzerindeki Deliğin Kapatılması.....	46
3.4. Hidrojellerin Karakterizasyon Çalışmaları .....	47
3.4.1. Şişme Çalışmaları.....	47
3.4.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) İle Morfolojik Analiz .....	48
3.4.3. FTIR Analizi .....	48
3.4.4. Termal Analiz.....	48
3.4.5. Mekanik Dayanım Testi .....	48

3.4.6. Sitotoksosite Testi.....	48
4. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞILMASI .....	51
4.1. Doku Genişletici Hidrojellerin Sentezi .....	51
4.1.1. Ticari Doku Genişletici Hidrojel (Osmed®): Sentezi, Karakteristik Özellikleri ve Dezavantajları.....	51
4.1.2. p(HEMA-ko-CMC) hidrojellerinin sentezi .....	53
4.1.3. p(AAm-ko-AAc) Hidrojellerinin Sentezi .....	54
4.1.4. p(AAm-ko-HEMA) ve p(AAm-HEMA-MMA) Hidrojellerinin Sentezi .....	56
4.1.4.1. Yıkama Koşullarının Belirlenmesi.....	58
4.1.4.2. Kurutma Koşullarının Belirlenmesi .....	59
4.2. Şişme Hızının Kontrol Altına Alınması ile İlgili Sonuçlar .....	61
4.2.1. Kaplama Çalışmaları ile İlgili Sonuçlar.....	61
4.2.2. Kılıflama Çalışmaları ile İlgili Sonuçlar.....	61
4.3. Karakterizasyon Çalışmaları ile İlgili Sonuçlar .....	62
4.3.1. Hidrojellerin Şişme Çalışmaları İle İlgili Sonuçlar.....	62
4.3.1.1. p(HEMA-ko-CMC) Hidrojellerinin Şişme Özellikleri .....	63
4.3.1.2. p(AAm-ko-AAc) Hidrojellerinin Şişme Özellikleri .....	64
4.3.1.3. p(AAm-ko-HEMA) Hidrojellerinin Şişme Özellikleri.....	64
i) Çapraz Bağlayıcı Oranının Şişme Kinetiği Üzerine Etkisi .....	67
ii) Tekrarlı Şişme Çalışmalarının Sonuçları .....	67
4.3.1.4. Hidrojel Sistemlerinin Şişme Kinetiklerinin Karşılaştırılması.....	69
4.3.1.5. Silikon Kılıfın Hidrojellerin Şişme Kinetiği Üzerine Etkisi .....	70
4.3.1.6. Şişme Kinetiğinin Matematiksel Analizi .....	73
4.4. Yapısal Karakterizasyon Çalışmaları .....	79
4.4.1. Hidrojellerin SEM ile Analizi.....	79
4.4.2. FTIR Analizi .....	80
4.4.3. Termal Analiz.....	81
4.4.4. Mekanik Dayanım Testi .....	83

4.4.5. Sitotoksisite Testi.....	86
5. GENEL SONUÇLAR .....	90
KAYNAKLAR.....	93
EK.....	103
ÖZGEÇMİŞ.....	109

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 2.1. Su absorplayan hidrojelin yapısı .....	5
Şekil 2.2. İyonik hidrojelerde şişme a) anyonik jel, b) katyonik jel.....	10
Şekil 2.3. Çapraz bağlanma esnasında oluşan aşamaların şematik gösterimi a) düşük molekül ağırlıklı monomerler ile başlama b) lineer büyüme ve dallanma c) jelleşmiş ama hala tamamlanmamış ağ d) tamamlanmış polimer.....	12
Şekil 2.4. Şişmiş bir hidrojeldeki su çeşitleri.....	14
Şekil 2.5. Hidrojellerin termodinamik açıdan farklı kalitedeki çözücü ortamlarındaki şişme davranışları .....	15
Şekil 2.6. Hidrojellerin camsı ve kauçuğumsu fazlarının şematik gösterimi .....	15
Şekil 2.7.Çapraz bağlanmamış ve çapraz bağlı polimer arasındaki entropi farkı ...	18
Şekil 2.8. Hidrojellerin şişmesini gösteren model: a) Fickian difüzyon, b) non-Fickian difüzyon .....	27
Şekil 2.9. Şişirilebilir balon kullanılarak doku genişlemesinin şematik görüntüsü a) deri altına yerleştirilen havası alınmış genişletici, b) şişirilmiş genişletici ile genişleyen doku.....	30
Şekil 2.10. Şişirilebilir derialtı doku genişletici .....	31
Şekil 2.11. Ozmotik basınç yoluyla şişebilen doku genişletici ile doku genişlemesi .....	31
Şekil 2.12. Tedaviden önceki damak yarığı (solda), genişlemiş doku ile kapatılan damak dokusu (sağda) .....	33
Şekil 2.13. Doku genişleticiler; a) konvansiyonel silikon balon genişletici (solda), hidrojel genişletici (sağda), b) Osmed® .....	34
Şekil 3.1. Hidrojel sentez aşamaları.....	45
Şekil 4.1. a)Silikon kılıflı ve kılıfsız Osmed®'e ait şişme grafikleri, b) Osmed® hidrojelinin silikon kılıflı, kılıfsız ve silikon kılıflı şişmiş halinin görüntüleri .....	52
Şekil 4.2. p(HEMA-ko-CMC) hidrojelinin sentez reaksiyonu .....	54
Şekil 4.3. p(AAm-ko-AAc) hidrojelinin sentez reaksiyonu .....	56
Şekil 4.4. p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin sentez mekanizması .....	57
Şekil 4.5. Dondurarak ve vakumda kurutulmuş p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin görüntüsü a) Dondurularak-kurutulmuş kuru hidrojel (sol) şişmiş hali (sağ) b) Vakumda kurutulmuş kuru hidrojel (sol) ve şişmiş hali (sağ) .....	60

Şekil 4.6. Osmed® hidrojelinin, a) vakumda kurutulmuş görüntüsü, b) dondurarak kurutulmuş görüntüsü.....	60
Şekil 4.7. Silikon kılıf içerisine konulmuş p(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin görüntüsü .....	62
Şekil 4.8. p(HEMA-ko-CMC) hidrojellerine ait şişme eğrileri.....	63
Şekil 4.9. Yıkama işlemi sonrası p(AAm-ko-AAc) hidrojelinin görüntüsü .....	64
Şekil 4.10. p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerine ait şişme eğrileri.....	65
Şekil 4.11. Akrlamid ve 2-hidroksietilmetakrilat arasındaki intermoleküler hidrojen bağları .....	66
Şekil 4.12. p(AAm-HEMA-MMA) hidrojellerine ait şişme eğrileri .....	66
Şekil 4.13.Çapraz bağlayıcı miktarının değiştirildiği p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerine ait şişme eğrileri.....	67
Şekil 4.14. a) p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerine, b) Osmed®'e ait tekrarlı şişme grafikleri.....	69
Şekil 4.15. Geliştirilen hidrojel sistemlerine ait şişme grafiği.....	70
Şekil 4.16. Çalışmadan kullanılan silikon kılıflı hidrojellerin genel görüntüsü a) Silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA) hidrojeli, b) Silikon kılıf üzerindeki deliğin PCL nanofiberle kapatıldığı p(AAm-ko-HEMA) hidrojeli, c) Osmed®; kuru hal (sol tarafta), şişmiş hal (sağ tarafta). .....	71
Şekil 4.17. Silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA),deliğin PCL nanofiber ile kapatıldığı silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA) ve Osmed®' hidrojellerinin şişme grafikleri .....	72
Şekil 4.18. p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerine ait t/S-t eğrisi.....	74
Şekil 4.19. Hidrojel örnekleri için şişme kinetiği eğrileri	
a) p(AAm-ko-HEMA) hidrojeli.....	75
b) Silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA) hidrojeli .....	76
c) Silikon kılıf üzerindeki deliğin biyobozunur matris ile kapatıldığı p(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin şişmesinin ilk 13 günü .....	76
d) Silikon kılıf üzerindeki deliğin biyobozunur matris ile kapatıldığı p(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin şişmesinin 13 günden sonrası .....	77
e) Osmed® .....	77
Şekil 4.20. Hidrojele, silikon kılıfa ve PCL matrise ait SEM fotoğrafları; (a) p(AAm-ko-HEMA) hidrojeli dikey kesit (x 250), (b) Silikon kılıf (x250), (c) PCL nanofiber (x250), (d) PCL nanofiber (x15,000) .....	79
Şekil 4.21. Hidrojellere ait FTIR spektrumları, a)Osmed®, b)p(AAm-ko-HEMA), c)az çapraz bağlı p(AAm-ko-HEMA) .....	80

Şekil 4.22. AAm-ko-HEMA hidrojellere ait termogramlar; (a) p(AAm-ko-HEMA) hidrojeli (b) Az çapraz bağlı p(AAm-ko-HEMA) hidrojeli.....	82
Şekil 4.23. Osmed® ticari ürününe ait termogram .....	82
Şekil 4.24. Hidrojel örneklerinin sıkıştırma testi grafiği .....	84
Şekil 4.25. Silikon kılıfların çekme dayanım eğrileri; a)Osmed®'in silikon kılıfı, b) Çalışmada kullanılan silikon kılıf.....	85
Şekil 4.26. Sitotoksosite çalışmaları sonucu hücre görüntüleri, a)hidrojelin (x20), b) silikon kılıfın (x20) ekstrakt yöntemi ile kristal viyole ile boyanmış 3. gün tam ekstrakta hücrelerin morfolojisi c)hidrojelin (x20), d)silikon kılıfın (x20) direkt temas yöntemi ile sitotoksitesinin incelenmesi.....	87
Şekil 4.27. Hidrojel ve silikon kılıftan elde edilen ekstrakt besi ortamlarında L929 hücrelerinin üreme davranışlarını gösteren MTT grafikleri (a) AAm-ko-HEMA ekstraktı eklenmiş kültür (b) Silikon kılıf ekstraktı eklenmiş kültür (tam; besi ortamının tamamının ekstrakt ortamıyla değiştirildiği durum, yarım; besi ortamının yarısının ekstrakt ortamıyla değiştirildiği durum, çeyrek, besi ortamının dörtte birinin ekstrakt ortamıyla değiştirildiği durum, kontrol; besi ortamına ekstraktın eklenmediği durum). .....	88
Şekil 4.28. p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin ve silikon kılıfın doğrudan L929 hücreleri ile etkileştiği durumda üreme davranışlarını gösteren MTT grafikleri .....	89

# ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1: Kaynakları bazında hidrojeller .....	6
Çizelge 2.2: Hidrojellerin uygulama alanları .....	21
Çizelge 2.3: Hidrojeller için difüzyonel üsteller ve difüzyon mekanizmaları .....	25
Çizelge 3.1: Hidrojel sentezinde kullanılan kimyasallar, kapalı/açık formülleri ve kullanım gerekçeleri .....	40
Çizelge 3.2: p(HEMA-ko-CMC) hidrojellerinin sentez reçeteleri .....	41
Çizelge 3.3: p(AAm-ko-AAc) hidrojellerinin sentez reçeteleri .....	42
Çizelge 3.4:p(AAm-ko-HEMA) ve p(AAm-HEMA-MMA) hidrojellerinin sentez reçeteleri .....	43
Çizelge 4.1: Farklı yıkama periyotlarında monomer salım miktarları .....	59
Çizelge 4.2: Hidrojellerin şişme öncesi ve sonrası boyutları.....	68
Çizelge 4.3: Hidrojeller için şişme kinetiğinin matematiksel analiz sonuçları .....	78
Çizelge 4.4: Termal analiz sonuçları .....	83
Çizelge 4.5: Hidrojeller ile yapılan sıkıştırma testi sonuçları.....	84
Çizelge 4.6: Silikon kılıflar ile yapılan çekme testi sonuçları .....	86



## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

$M_t$	Polimerden t anında absorplanan veya desorplanan kütle
$M_\infty$	Polimerden dengede ( $t=\infty$ ) absorplanan veya desorplanan kütle
k	Ampirik hız sabiti
t	Zaman
n	Difüzyonel üstel
D	Difüzyon katsayısı
r	Disk halindeki kuru jelin yarıçapı
L	Hidrojin karakteristik uzunluğu
$R^2$	Regresyon katsayısı
$J_A$	Akı
$C_A$	Konsantrasyon
X	Mesafe
$S_{eq}$	Denge anındaki şişme
$q_w$	Kütlece şişme oranı
$q_v$	Hacimsel şişme oranı

### Kısaltmalar

AAc	Akrilik asit
AAm	Akrilamid
APS	Amonyum persülfat
BIS	N,N'-metilen bisakrilamid
CMC	Karboksimetil selüloz
DMEM	Dulbecco's modified eagles medium
FBS	Fetal sığır serum

GTA	Gluteraldehit
HA	Hidroksiapatit
HEMA	2-hidroksietil metakrilat
NIPAAm	N-izopropil akrilamid
NVP	2-vinil pirolidon
MMA	Metil metakrilat
MTT	3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-difeniltetrazolyum bromür
PCL	Polikaprolakton
TEMED	N,N,N',N'-tetrametilendiamin

# 1. GİRİŞ

Hidrojeller ya da diğer bir deyişle su içeren jeller, hidrofilik ve suda çözünmezlikle karakterize edilen polimerlerdir [1]. Suda çözünmeyip şişebilen yani suyun büyük bir kısmını yapıları içerisine alabilen, üç boyutlu polimerik ağlar olup, hem doğal hem de sentetik polimerlerden sentezlenebilmektedirler. Sentetik hidrojellerin sentezinde, metakrilik asit (MMA), metil metakrilat (MMA), akrilamid (AAm), 2-hidroksietil metakrilat (HEMA), akrilik asit (AAc), N-vinilpirolidon (NVP) gibi monomerler kullanılmaktadır. Bunun yanında sentetik hidrojeller, şişme özelliklerini ve biyouyumluluklarını artırmak amacıyla, selüloz, kitosan, jelatin gibi biyopolimerlerle modifiye edilerek kullanılabilirlerdir. Hidrojellerin su absorplama yetenekleri polimer iskeletine bağlı hidrofilik fonksiyonel grupların varlığından kaynaklanırken, çözünmeye karşı dirençleri ağ zincirleri arasındaki çapraz bağlardan kaynaklanmaktadır. Suda bir denge hacmine kadar şişerler fakat orijinal şekillerini korurlar. Yumuşak oluşları, canlı dokulara benzer kauçuğumsu yapıları, akıllı oluşları ve su tutma kapasiteleri hidrojelleri eşsiz malzemeler haline getirmektedir [2].

Doku genişlemesi canlılığın ilk gününden beri var olan fizyolojik bir olaydır. Canlı dokular basınç ve gerilim uyarılarına karşı boylarını uzatarak, yüzeylerini genişleterek ve kitlelerini artırarak cevap verirler. Doku genişlemesinin temeli de bu prensibe dayanmaktadır. Doku genişlemesi, vücudun herhangi bir yerinde bulunan cildin, kemiğin veya diğer dokuların büyümesini teşvik etmek için kullanılan bir tekniktir. Bu teknikte kullanılan aletlere **doku genişleticiler** denmektedir [3]. Yumuşak doku genişletme fikri ilk olarak Neumann tarafından 1957 yılında balon tekniği yöntemi ile ortaya atılmıştır. Bu teknikte cilt altına bir balon yerleştirilmiş ve bu balon cilt dışına polietilen bir tüp ile bağlanarak, buradan hava enjeksiyonu ile doku genişlemesi hedeflenmiştir. Balonun cilt dışına bağlantısının olması nedeniyle pek çok komplikasyonla karşılaşıldığından teknik popülaritesini yitirmiştir. Daha sonra 1979 yılında Radovan, yumuşak doku genişletmede yeni bir yöntem olan ve halen kullanılmakta olan konvansiyonel tekniği geliştirmiştir. Bu teknikte, tümör veya travma sonrası meydana gelen doku kayıplarının rekonstrüksiyonu için defekt alanına komşu sağlıklı dokunun genişletilmesi ve defektin aynı doku ile onarılması amaçlanmıştır. Radovan'ın tekniğinde doku genişletici olarak silikon balon kullanılmış ve silikona uzak bir

noktadan bağlantı tüpü cilt dışına çıkarılmıştır. Bağlantı tüpü yoluyla düzenli olarak serum fizyolojik solüsyonu enjekte edilerek doku genişlemesi sağlanmıştır. Fakat bu teknikte de pek çok komplikasyonla karşılaşmıştır [4].

Hidrojellerin doku genişletici olarak ilk kullanımları, Downes ve ark. tarafından 1992 yılında, ozmotik sürücü kuvvet ile genişleyen biyouyumlu poli(hidroksietil metakrilat) (pHEMA) hidrojelinin kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir [5]. Ardından 1993'te Wiese, ozmotik basınç yolu ile kendinden şişebilen 2-vinil piroolidon-kometilmetakrilat hidrojelini kullanarak, hidrojellerin doku genişletici olarak etkin malzemeler olduğunu onaylamış ve yeni bir yumuşak doku genişletici tanımlamıştır. Günümüzde "Osmed®" (Ilmenau, Almanya) adıyla bilinen bu doku genişletici, doku altına konulduktan sonra, dışarıdan bir etki olmadan vücut sıvılarını içine hapsederek şişmekte ve böylece doku genişlemesine neden olmaktadır [7]. Bunun yanı sıra, Varga ve ark. tarafından doku genişletici olarak kullanılmak üzere AAm, AAc ve n-izopropil akrilamid hidrojellerinin in-vivo uygulanabilirliği araştırılmıştır. Çalışmada hidrojellerin denge şişme değerine 2 haftada ulaştığı ve AAc kullanıldığında dokuda ciddi hasarların oluştuğu, AAm kullanıldığında ise küçük doku hasarlarının oluştuğunu fakat bunların in-vivo uygulamasını kısıtlayacak şiddette olmadığı ve buna bağlı olarak plastik ve rekonstrüktif cerrahide kullanılacak ilk doku genişletici tercihin NIPAAm hidrojelleri olacağı vurgulanmıştır [5].

Günümüzde hidrojellerin doku genişletici olarak kullanıldığı tek bir ürün bulunmaktadır. Bu ürün Alman bir firmanın ürettiği, "Osmed®" adıyla piyasaya sunduğu bir yumuşak doku genişleticidir ve çeşitli alanlarda kullanılmak üzere farklı ebatlarda üretilmiştir. Fakat Osmed® uygulamada birtakım komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu osmotik yumuşak doku genişletici ile ilgili olarak en çok belirtilen komplikasyonlar; yara açılması, doku genişleticinin ekspozu ve doku nekrozudur. Bunun yanında, tıbbi gereksinimler, yüksek şişme kapasitesi ve yavaş şişme hızına ilave olarak biyouyumlu ve uygun mekanik dayanımlı malzemelerin kullanımını gerektirmektedir. Halen kullanılmakta olan bu ürünün uygulamadaki olumsuzluklarını gidermek için yeni tür hidrojelik sistemlerin geliştirilmesi gereklidir [6].

Sunulan tez çalışmasının ana hedefi, halen klinikte kullanılmakta olan mevcut yumuşak doku genişletici hidrojele alternatif olabilecek ve onun neden olduğu komplikasyonları minimum düzeye indirecek yeni bir yumuşak doku genişletici malzeme sentezlemek ve bu malzemenin karakterizasyonunu gerçekleştirmektir. Bu amaca yönelik olarak hidrojel sentezinde sıklıkla kullanılan akrilik bazlı sentetik polimerler ve çeşitli doğal polimerlerin uygun bileşimleri ve polimerizasyon yöntemleri kullanılarak, p(HEMA-ko-CMC), p(AAm-ko-AAc), p(AAm-ko-HEMA) ve p(AAm-HEMA-MMA) hidrojelleri sentezlenmiş, istenilen şişme kinetiğine sahip doku genişletici hidrojellerin üretimi gerçekleştirilmiştir. En uygun şişme profili gösteren hidrojel sistemi ile şişme hızının kontrol altına alınması için kaplama ve kılıflama çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında, hazırlanan doku genişletici hidrojellerin yapısal karakterizasyonları ve toksik etkisi araştırılmıştır.

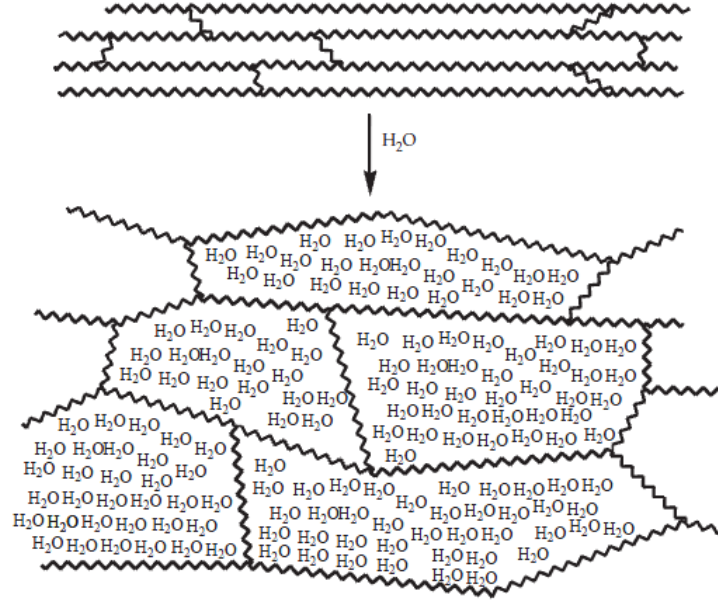
## 2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde, sunulan çalışmanın temelini oluşturan konularla ilgili literatür bilgisi iki ana başlık altında özetlenmiştir. İlk olarak, hidrojellerin tanımı yapılmış, temel özellikleri, sentez yöntemleri ve uygulama alanlarına değinilmiştir. Bunlara ek olarak hidrojellerin karakterizasyon yöntemlerinden bahsedilmiş, şişme kinetiği üzerinde durulmuştur. İkinci bölümde, doku genişlemesi yönteminden bahsedilmiş ve bu amaçla kullanılan doku genişleticiler ayrıntılarıyla anlatılmıştır.

### 2.1. Hidrojeller

Hidrojeller ya da diğer bir deyişle su içeren jeller, hidrofilik ve suda çözünmezlikle karakterize edilen, hidrofilik homopolimerler veya kopolimerlerden oluşan polimerlerdir [7]. Hidrojeller suda çözünmeyip şişebilen, yani suyun büyük kısmını yapıları içerisine alabilen, üç boyutlu polimerik ağlar olup, hem doğal hem de sentetik polimerlerden hazırlanabilmektedirler. Hidrojellerin üç boyutlu yapısı kimyasal bağlar ya da iyonik etkileşim, hidrojen bağı, fiziksel etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir [8]. İlk sentetik hidrojelin 1954 yılında Wichterle ve Lim tarafından tanımlanması ile hidrojel teknolojileri pek çok alanda sıklıkla kullanılır olmuştur [9]. Yumuşak oluşları, akıllı yapıları ve su tutma kapasiteleri hidrojelleri eşsiz malzemeler haline getirmektedir [1].

Hidrojeller, termodinamik olarak uyumluluk gösterdikleri suda ve biyolojik sıvılarda şişebilen çapraz bağlı makromoleküler ağlardır [10]. Su absorplama yetenekleri polimer iskeletine bağlı hidrofilik fonksiyonel gruplardan kaynaklanırken, ana zincirleri arasında bulunan hidrojen bağları veya Van der Waals etkileşimleri gibi kuvvetlerden dolayı çözünmezdirler [11]. Hidrojellerin çapraz bağlanmaları ağı yapıyı ve suda çözünmemeyi sağlarken, hidrojellere gerekli mekanik dayanımı ve fiziksel bütünlüğü de sağlamaktadır. Böylece hidrojeller çözünmeden ağırlıklarının yaklaşık 10-20 katı kadar suyu absorplayabilmekte ve şişmiş hale gelebilmektedirler. Hidrojeller suda belli bir denge hacmine kadar şişerler fakat orijinal şekillerini korurlar [9, 12, 13]. Su almış bir hidrojelin yapısı Şekil 2.1'deki gibi olmaktadır.



Şekil 2.1. Su absorplayan hidrojinin yapısı [14]

Hidrojinin absorpladığı su miktarı, %10'dan başlayarak kserojelin yani kuru haldeki jelin ağırlığının 1000 katına kadar ulaşabilmektedir. Kserojellerin su tutma kapasitesi hidrofilik grupların miktarına ve çapraz bağlanma yoğunluğuna bağlıdır. Su tutma kapasitesi hidrofilik grupların sayısının artmasıyla artarken, çapraz bağlanma yoğunluğunun artmasıyla azalır [7, 15].

Hidrojinlerin şişmesi aynı zamanda diğer uyarıcılarla da tetiklenebilmektedir. Hidrojinler dış çevreye bağlı olarak “şişme-büzüşme” davranışı gösterebilirler. Dış çevrede meydana gelen pH, sıcaklık, iyonik güç, çözücü bileşimi ve elektromanyetik radyasyon değişimlerine karşı şişme oranlarında büyük değişimler gösteren bu hidrojinler **uyarı-cevap hidrojinleri** olarak adlandırılırlar [16]. Hidrojinlerin su absorplama hızı suyun difüzyonu ile sınırlandırıldığından, hidrojinin küçük boyutta olması hızlı şişmeye yol açmaktadır [17].

Hidrojinlerin, mekanik dayanım ve şişme oranı gibi fiziksel özellikleri çapraz bağlanma yoğunluğu ile kontrol edilmektedir [18]. Çapraz bağ yoğunluğu çapraz bağlar arasında tekrar eden ortalama monomer sayısının ifadesidir. Yüksek derecede çapraz bağlanmış hidrojinler daha sıkı bir örgüye sahiptirler ve daha az şişerler. Çünkü çapraz bağlanma, polimer zincirinin hareket yeteneğini engeller, böylece jelin şişme miktarı düşer. Çapraz bağ yoğunluklarını artırmak ve çapraz bağ oluşumunu hızlandırmak için kullanılan ve üzerlerinde hidroksil grupları içeren

çok sayıda çapraz bağlayıcı organik bileşik vardır. Çapraz bağlanma tepkimelerinde en çok kullanılan çapraz bağlayıcılar; N,N'- metilenbisakrilamid, etilen glikol dimetakrilat, 1,4 bütandiol dimetakrilat gibi iki fonksiyonlu; trimetilol propantriakrilat ve trimetilol propantrimetakrilat gibi üç fonksiyonlu bileşiklerdir [19, 20].

Hidrojeller çok sayıda kullanım alanına sahiptirler. Oksijen geçirgenlikleri ve canlı doku ve kan ile mükemmel uyumlulukları gibi uygun fiziksel özellikleri nedeniyle medikal uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadırlar [16]. Hidrojellerin biyomedikal alanda kullanılması, Wichterle ve Lim tarafından çapraz bağlı poli(hidroksietil metakrilat) hidrojelinin (pHEMA) geliştirildiği ve daha sonraları yumuşak kontakt lens olarak patentlendiği 1960 yılına kadar uzanmaktadır [21]. Hidrojellerin geliştirilmesinde kullanılan pHEMA ve poli(metil metakrilat) (pMMA) gibi sentetik polimerler dışında, biyopolimerler olarak adlandırılan doğal polimerlerin kullanılması yıllar içinde giderek önem kazanmıştır. Hidrojellerin sentezinde kullanılan doğal ve sentetik polimerlerin bazı avantaj ve dezavantajları olup, Çizelge 2.1.'de sıralanmışlardır [9].

Çizelge 2.1: Kaynakları bazında hidrojeller [9, 22, 23].

<b>Karakteristikleri</b>	<b>Doğal kaynaklı</b>	<b>Sentetik</b>
Hazırlama yöntemi	Doğal polimerler kullanılarak	Kimyasal polimerizasyon ile
Avantaj	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biyoyumlu</li> <li>- Biyobozunur</li> <li>- Hücresel destekler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Yapısında doğal biyoaktif özellikler bulunmaz</li> <li>- Ayarlanabilir mekanik özelliklere sahip</li> </ul>
Dezavantaj	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Yeterli mekanik özelliklere sahip değil</li> <li>- Patojen içerebilir</li> <li>- Bağışıklık ve iltihaplı yanıtlara neden olabilir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biyobozunur değil</li> <li>- Toksik</li> </ul>
Örnekler	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kolajen ve jelatin gibi proteinler</li> <li>- -Aljinat ve agaroz gibi polisakkaritler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akrilik asit (AAc), Akrilamid (AAm)</li> <li>- Hidroksietil metakrilat (HEMA)</li> <li>- Metakrilik asit (MAA)</li> <li>- Metil metakrilat (MMA)</li> </ul>



### 2.1.1. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Polimerik hidrojeller, bazı kriterler göz önüne alınarak sınıflandırılmışlardır. Bu sınıflandırma aşağıda alt başlıklar halinde açıklanmıştır [24, 25].

#### *Hazırlama yöntemine göre*

- Homopolimer hidrojeller
- Kopolimer hidrojeller
- Çoklu polimer hidrojeller
- IPN (interpenetrating networks, iç içe geçmiş ağ yapılar) hidrojeller

#### *İçerdikleri yan gruplara göre*

- Nötral (iyonik olmayan) hidrojeller
- İyonik hidrojeller
  - Anyonik hidrojeller (negatif yüklü)
  - Katyonik hidrojeller (pozitif yüklü)
  - Poliamfolitik hidrojeller

#### *Fiziksel yapılarına göre*

- Amorf hidrojeller
- Yarı-kristalin hidrojeller
- Hidrojen bağlı hidrojeller

#### *Çapraz bağlanma durumlarına göre*

- Fiziksel çapraz bağlı hidrojeller
- Kimyasal çapraz bağlı hidrojeller

#### *Kaynaklarına göre*

- Doğal hidrojeller
- Sentetik hidrojeller

#### *Su içeriklerine göre*

- Düşük şişme dereceli (% 20-50) hidrojeller
- Orta şişme dereceli (% 50-90) hidrojeller
- Yüksek şişme dereceli (%90-99.5) hidrojeller
- Süper-absorban (>% 99.5) hidrojeller

*Kimyasal kararlılıklarına göre*

- Biyolojik olarak bozunabilen hidrojel
- Biyolojik olarak bozunamayan hidrojel

#### **2.1.1.1. Homopolimer Hidrojel**

Homopolimerik hidrojel, polimer ağı oluşturan temel yapısal birim olan tek tür hidrofilik monomerlerden oluşur. pHEMA ve poli(glisiril metakrilat) gibi hidrojel bu tür hidrojellerin örnekleridir. Genellikle çapraz bağlı homopolimerler, yumuşak kontakt lens yapımı ve kontrollü ilaç salım sistemleri gibi önemli uygulama alanlarına sahiptir [26, 27].

#### **2.1.1.2. Kopolimer Hidrojel**

Kopolimerik hidrojel, iki komonomerin çapraz bağlanmasıyla hazırlanır; ancak monomerlerden en az bir tanesi hidrofilik yapıda olmalıdır. Kopolimerik hidrojel genellikle suda çözünmeyen, kovalent ya da iyonik olarak çapraz bağlı yapıya sahiptir. En çok araştırılan kopolimerik hidrojelere p(HEMA-AAc) ve p(HEMA-MMA) örnek olarak verilebilir [28-30].

#### **2.1.1.3. Çoklu Polimer Hidrojel**

İki veya daha fazla sayıda komonomerin reaksiyonuyla oluşan hidrojeldir. Bu tür hidrojelere, hem pH' a hem de sıcaklığa duyarlı olan p(N-izopropilakrilamid-akrilik asit-2-hidroksietil metakrilat) [p(NIPAAm-AA-HEMA)] ve p(sodyum akrilat-N-izopropil akrilamid-akrilamid) [p(SA-NIPAAm-AAm)] hidrojel örnek olarak verilebilir [29, 30].

#### **2.1.1.4. IPN veya İç İç Geçmiş Polimerik Ağ Yapılı Hidrojel**

IPN yapılar genellikle iki veya daha fazla polimerin fiziksel olarak birleşmesiyle oluşan ağı yapılar olarak tanımlanmaktadır. Bu yapılardan en az biri diğerinin varlığında sentezlenir ve/veya çapraz bağlanır. Bu ağı form oluşurken öncelikle bir polimer sentezlenmekte ve daha sonra diğer polimerik yapı bu yapıya çapraz bağlanmaktadır. Eğer üç boyutlu polimer ağ diğer bir ağın içerisine girerse "yarı-IPN" olarak adlandırılmaktadır. Yarı-IPN yapılarda polimerlerden biri çapraz bağ içerirken diğeri içermez. IPN oluşumu, polimerik bileşenlerin birbiriyle uyumunu

arttırmak için mükemmel bir yoldur. Genellikle IPN yapılar diğer polimerik yapılardan daha iyi mekanik özelliklere sahiptir, çünkü IPN yapılarda ağısı formlar arasında daha kuvvetli bağlanmalar söz konusudur [31, 32]. IPN yapıyı oluşturan iki polimerik örgünün birbiriyle uyumlu olması IPN oluşumunu artırır, faz oluşumunu engeller. Ayrıca IPN yapıyı oluşturan polimerler arasında kimyasal bağ bulunmadığından her iki bileşen de kendi özelliklerini korur ve aranan şartlara sahip bir yapı oluşumunu sağlayabilir [30]. Örneğin, polioksietilen ve poli(akrilik asit)'ten oluşan IPN yapılar mevcuttur [29].

#### **2.1.1.5. Nötral (İyonik Olmayan) Hidrojeller**

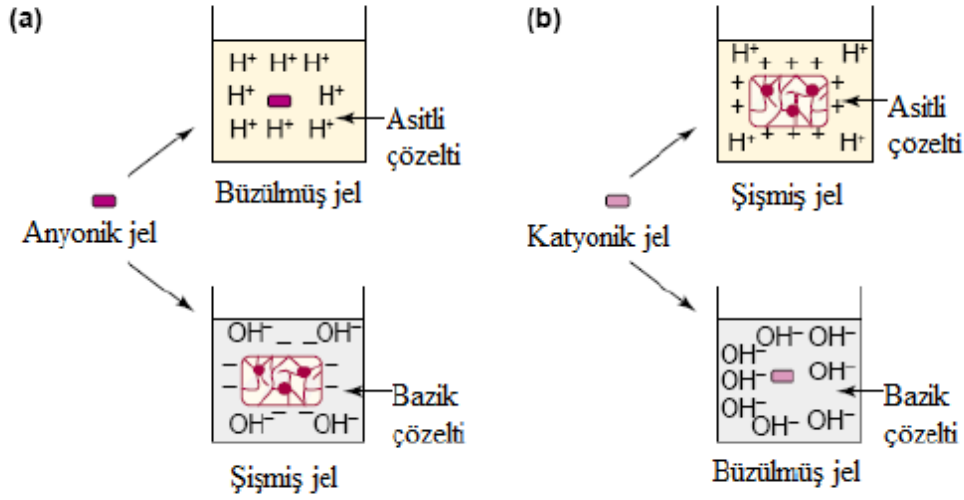
Bu tür hidrojeller yapılarında yüklü gruplar bulundurmayan homopolimerik veya kopolimerik hidrojellerdir. Çözücünün ozmotik basıncı yan zincirin gerilme enerjisi ile dengelendiği zaman denge değerine kadar şişerler. Bu hidrojellerin şişme ve büzüşme durumları genellikle çevre sıcaklığındaki değişimin bir sonucu olarak meydana gelir [33].

#### **2.1.1.6. İyonik Hidrojeller**

Su absorplamanın en etkili yolu iyonik fonksiyonel gruplar taşıyan hidrojellerin kullanılmasıdır [34]. **Polielektrolitler** olarak da bilinen iyonik hidrojeller, iyonik yüklü monomerlerden hazırlanırlar. Bu hidrojeller, monomer yüklerinin pozitif ya da negatif olmasına göre katyonik ve anyonik hidrojeller olarak adlandırılırlar. Ayrıca pozitif ve negatif yüklerin her ikisinin de bir arada bulunduğu poliamfolitik hidrojeller mevcuttur. İyonik hidrojellerin ana zincirinde yüklü grupların bulunması uyarılara duyarlılıklarını artırır. Karboksi ve sülfonik asit veya amonyum tuzu gibi iyonlaşabilen fonksiyonel grupların varlığı polimerin hidrofilitatesini artırır ve böylece su absorplama kapasitesi artar. Bu durum, jelin içindeki zıt yüklü iyonların sayısının artmasına bağlı olarak oluşan ilave ozmotik basınçtan kaynaklanmaktadır [13].

İyonik ağ yapılar hem asidik hem de bazik gruplar içerirler. Uygun pH ve iyonik şiddetteki sulu ortamda bu gruplar iyonize olur ve jelde sabit yükler oluşur. Bu yüklerin elektrostatik itme kuvvetlerinin sonucunda ağ yapı içerisine daha çok çözücü girebilir ve şişme dereceleri artar. Asit grupları içeren iyonik hidrojellerde

şişme, bazik ortamlarda artarken, bazik gruplar içeren hidrojellerde şişme asidik ortamlarda artar [24,35-38]. Bu durum Şekil 2.2.'de gösterilmiştir [25].



Şekil 2.2. İyonik hidrojellerde şişme a) anyonik jel, b) katyonik jel

### 2.1.1.7. Fiziksel Çapraz Bağlı Hidrojeller

Hidrojeller iyonik etkileşim ve hidrojen bağları, koordinasyon bağları, hidrofobik etkileşimler gibi fiziksel etkileşimlerin neden olduğu çapraz bağlanmalar sonucu oluşuyorsa bu hidrojeller **fiziksel jeller** olarak adlandırılır [15]. Bu hidrojeller sıcaklık, pH ya da çözücü bileşiminin değişmesi ile homojen bir çözelti oluştururlar ve başlangıç koşullarına döndüğünde yeniden jelleşirler. Bu davranışları nedeniyle fiziksel jeller **tersinir jeller** olarak da bilinirler [19]. Kitosan ve aljinat iyonik etkileşimlerle çapraz bağlanan polimerlere örnek olarak verilebilir. Katyonik kitosan polimer kompleks oluşumu karboksimetil selüloz gibi negatif yüklü bir polimer eklenmesiyle elde edilmektedir. Negatif yüklü aljinat ise iki değerlikli katyonlarla çapraz bağlanabilir. Amfifilik polimerler de hidrofobik etkileşimler sayesinde fiziksel çapraz bağlar oluşturabilirler [39].

### 2.1.1.8. Kimyasal Çapraz Bağlı Hidrojeller

Bu grupta yer alan hidrojeller, zincirleri arasında kuvvetli kimyasal bağlarla çapraz bağlanmanın gerçekleştiği jeller olup sıcaklık, pH ya da çözücü bileşiminin değişmesi ile tekrar çözünmedikleri için tersinmez olarak adlandırılırlar. Kimyasal çapraz bağlı ağlar kalıcı birleşim noktalarına sahiptirler [9,19]. Yaygın kullanıma

sahip olan pHEMA kimyasal çapraz bağlı bir hidrojeldir [40]. Kimyasal çapraz bağlı hidrojellerin oluşması için sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri suda çözünebilen monomerin uygun miktarda çapraz bağlayıcı varlığında polimerizasyonu, diğeri ise yine çapraz bağlayıcı ajan kullanılarak hidrofilik polimerin çapraz bağlanmasıdır. Bunların dışında ışınlanma ile de çapraz bağlanma gerçekleşebilmektedir. Her iki yöntem de genel reaksiyon mekanizmalarına uyar ve çeşitli şekillerde uygulanabilir. Karakteristik üç boyutlu jel yapısı için monomerlerin ikiden daha fazla işlevselliği olması gereklidir [1, 23].

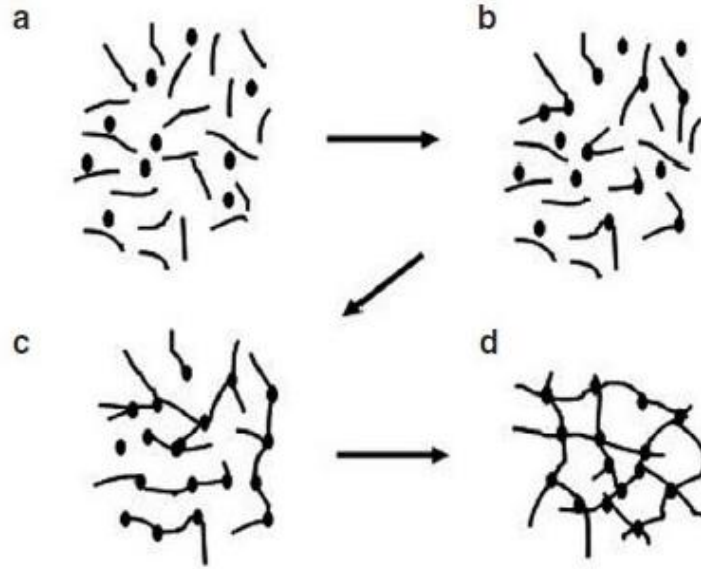
### **2.1.2. Hidrojellerin Sentezi**

Hidrojellerin sentezi kimyasal başlatıcılı serbest radikal polimerleşmesi ile veya yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikalik zincir polimerleşmesi ile gerçekleştirilmektedir. Aynı monomerlerle hazırlanan ve her iki yöntemin kullanılmasıyla oluşturulan hidrojeller farklı fiziksel özelliklere sahip olacaktır [41].

#### **2.1.2.1. Kimyasal Çapraz Bağlanma ile Hidrojel Hazırlanması**

Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanması, bir veya daha fazla monomerin az miktarda çapraz bağlayıcı kullanılarak doğrudan çapraz bağlanmasıyla oluşur. Kullanılan çapraz bağlayıcı miktarının fazla olması çapraz bağ yoğunluğunun yüksek olmasına yol açar. Böylece şişme değerleri azalır [24, 25].

Kimyasal yolla hidrojel hazırlanması dört basamaktan oluşmaktadır: başlama, zincir büyümesi ve çapraz bağlanma, birleşme veya bölünme ile sonlanma. İlk önce çapraz bağlayıcılar varlığında birbirine kimyasal olarak bağlanan monomerler polimerleri oluşturmakta ve daha sonra monomerlerin bazılarının çapraz bağlayıcı ile yer değiştirip polimer zincirlerinin birbirine bağlanmasıyla da hidrojel oluşmaktadır [8, 42]. Hidrojellerin oluşma aşaması şematik olarak Şekil 2.3'de verilmiştir.



Şekil 2.3. Çapraz bağlanma esnasında oluşan aşamaların şematik gösterimi a) düşük molekül ağırlıklı monomerler ile başlama b) lineer büyüme ve dallanma c) jelleşmiş ama hala sonlanmamış ağ d) sonlanmış polimer

Kimyasal çapraz bağlanma için en az iki fonksiyonel gruba sahip bir çapraz bağlayıcının kullanılması gerekmektedir. Çapraz bağlayıcı, sahip olduğu iki veya daha fazla fonksiyonel grup ile iki yüksek molekül ağırlıklı zinciri birbirine bağlar. En çok kullanılan çapraz bağlayıcılara gluteraldehit, formaldehit, maleik asit, etilenglikol dimetakrilat ve N,N'-metilen bisakrilamid örnek olarak verilebilir. Kimyasal çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanmasında başlatıcı olarak ise genellikle radikalik başlatıcılar kullanılmaktadır. En çok kullanılan radikalik başlatıcılar, amonyum persülfat (APS), potasyum persülfat (KPS), N,N,N',N'-tetrametilendiamin (TEMED) ile benzoil peroksit gibi peroksitlerdir [24].

### 2.1.2.2. Yüksek Enerjili Işınlarda Hidrojel Hazırlanması

Yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikalik zincir polimerleşmesinde, uyarılma  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  ışınları, elektronlar, protonlar ve nötronlar gibi hızlandırılmış taneciklerin etkisi ile yapılır ve özellikleri itibari ile fotokimyasal polimerleşmeye benzer. Bu yöntemin üstünlükleri, polimerleşmenin katı, sıvı, gaz fazlarından istenilen fazlarda yapılabilmesi ve başka yöntemlerle polimerleştirilmesi zor olan monomerlerin kolayca polimerleştirilmesidir [43]. Ayrıca formülasyonda hidrojellerin gıda, ilaç ve farmösetik endüstrilerde toksik oluşu nedeniyle kullanılmasını kısıtlayan bir çapraz bağlayıcının olmayışı bu yöntemin önemli avantajlarından [23].

Polimerik hidrojeller yukarıda bahsedildiği gibi çeşitli tekniklerle hazırlanabilmelerine rağmen, kullanılan en yaygın yöntem, hidrofilik yapıdaki iyonik olmayan akrilamid (AAm) gibi monomerlerin N-N'-metilenbisakrilamid (BIS) gibi çapraz bağlayıcı eşliğinde serbest radikalik çapraz bağlanma kopolimerizasyonudur. Şişme kapasitesini artırmak için iyonik komonomerler de reaksiyon karışımına eklenebilmektedir. Hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan monomerler, polimerizasyon sıcaklığında genellikle katı halde olduklarından, polimerizasyon reaksiyonlarının sulu çözeltilerde yürütülmesi gerekmektedir. Hidrojel yapısı ve özellikleri, çapraz bağlayıcı konsantrasyonu, monomerlerin konsantrasyonu ve ağı yapıyı oluşturan birimlerin kimyası gibi doğrudan hidrojelin oluşturulduğu koşullara bağlıdır [13].

### 2.1.3. Hidrojellerde Suyun Konumu

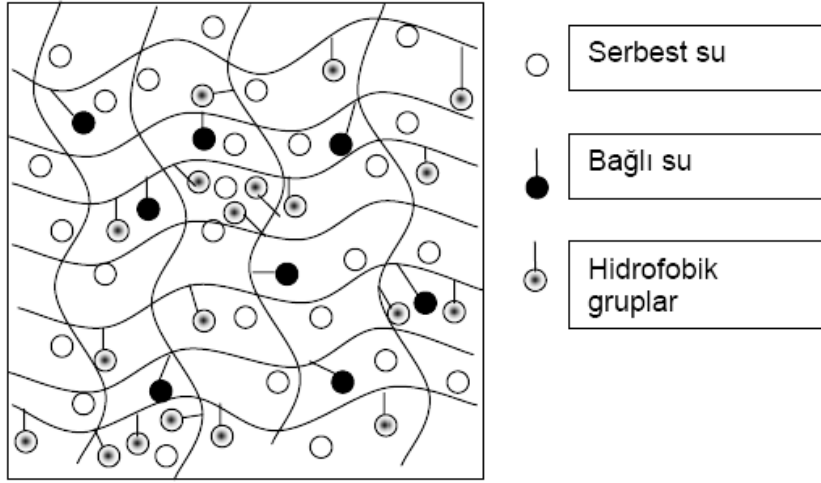
Bir jelin hidrojel olabilmesi için yapısında  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$  ve  $-COOR$  gibi polar ve hidrofilik fonksiyonel grupların bulunması gerekmektedir. Bu gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağlarını oluştururlar. Bağlı duruma geçen su ile çevrilen hidrofilik gruplardan dolayı jelin hacmi ve kütlesi artar ve jel şişmeye başlar. Bir jeldeki hidrofilik grupların fazlalığı ile şişme arasında doğrusal bir bağlantı vardır [44].

Su molekülleri polimere bağlanmaya veya polimerin içinde oluşmuş ufak boşluklarda tutulmaya eğilimlidir. İlk oluşan tür her zaman için bağlı su olurken, bunu sırasıyla ara yüzey suyu ve serbest su takip eder. Hidrojel sistemlerinde donmayan-bağlı su (bağlı su), donabilen-bağlı su (ara yüzey suyu) ve serbest su olmak üzere üç tür su molekülü bulunmaktadır.

1. Bağlı su: Polimerin polar grupları ile hidrojen bağları yapan sudur.
2. Ara yüzey suyu: Polimerin hidrofilik grubu çevresinde toplanan sudur.
3. Serbest ya da kütle su: Polimerin gözeneklerini dolduran ve polimerle etkileşmeyen sudur.

Hidrojellerin şişmesi oldukça karmaşık bir prosestir ve birkaç adımdan oluşmaktadır. İlk aşamada hidrojel matrisi içine giren su molekülleri en polar ve hidrofilik grupları hidrate ederek '*birincil bağlı su*' oluşumuna yol açar. Polar yapı hidrate oldukça ağ yapı şişer ve hidrofobik gruplar ortaya çıkar. Bu hidrofobik

gruplar suyla etkileşerek '*hidrofobik-bağlı su*' ya da '*ikincil bağlı su*'yu oluşturur. Birincil ve ikincil bağlı sular birleşerek '*toplam bağlı su*' adını alır. Sonraki aşamada ağ zincirlerinin ozmotik yürütücü kuvvetinden dolayı ağ yapı fazladan su emer. Bu fazladan şişmeye kovalent veya fiziksel çapraz bağlar direnir ve bu direnç elastik ağ geri çekme kuvvetinin oluşumuna yol açar. Bu iki kuvvet birbirine eşitlendiği anda hidrojel denge şişme seviyesine ulaşır. İyonik, polar ve hidrofobik gruplar bağlı su ile doyurulduktan sonra emilen fazla suya ise '*serbest su*' veya '*yığın su*' adı verilir. Bu su ağ zincirleri arasındaki boşlukları ve daha büyük gözenekleri doldurmaktadır [24, 45]. Şekil 2.4'de bir jelde bulunabilen su türleri gösterilmiştir [8].



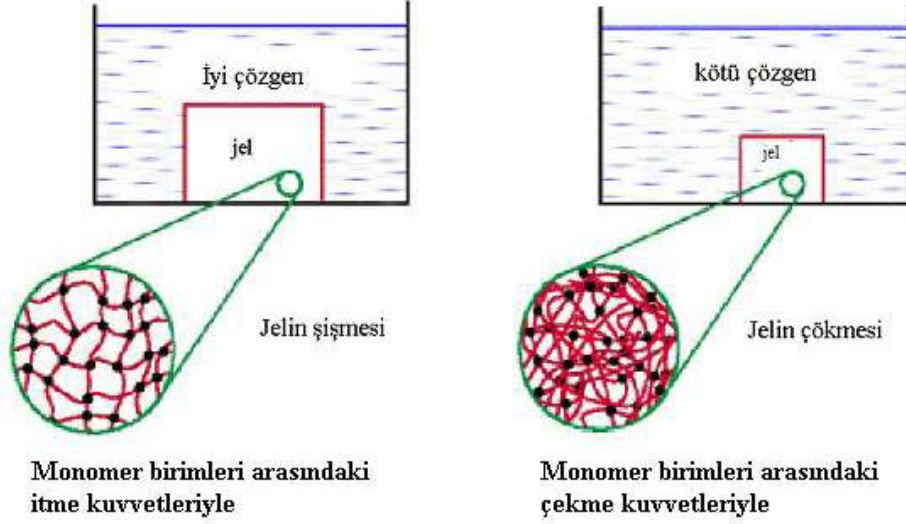
Şekil 2.4. Şişmiş bir hidrojeldeki su çeşitleri

#### 2.1.4. Hidrojellerin Şişme Özellikleri

Şişme, küçük molekülü bir sıvının, polimer yapısında meydana gelen bir değişim ile birlikte polimer tarafından soğurulması prosesidir. Polimer moleküllerinin çok büyük olmasından dolayı tek yönlü bir karışmadır. Küçük molekülü bir sıvının hareketliliği çok yüksek, makromoleküllerin hareketliliği ise tersine çok düşüktür. Bu yüzden büyük moleküller çözücü fazına geçmekte zorlanırlar ve çözünmeyen polimer, içerisine çok miktarda sıvıyı alarak şişer. Çapraz bağlanma miktarına bağlı olarak polimerik ağlar çözünmeden yüksek miktarlarda sıvı absorplayabilirler [8, 24, 46].

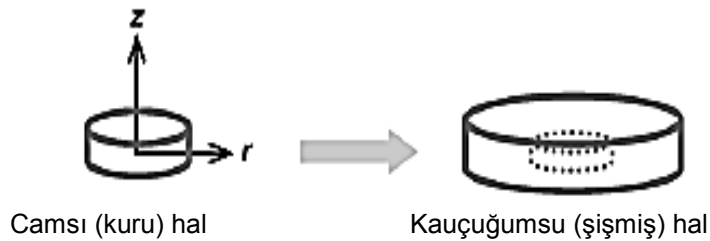


Termodinamik olarak uyumlu çözeltilere konulduğundaki üstün şişme yetenekleri hidrojellerin olumlu özelliklerindedir. Şekil 2.5’de hidrojellerin termodinamik açıdan farklı kalitedeki çözücülerdeki şişme davranışları gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Hidrojellerin termodinamik açıdan farklı kalitedeki çözücü ortamlarındaki şişme davranışları

Kuru haldeki hidrojel çözücü molekülleriyle temas ettiğinde, çözücü molekülleri hidrojel yüzeyine saldırır ve polimerik ağ içerisine nüfuz eder. Bu durumda, camsı faz kauçuğumsu faz bölgesinden hareketli bir sınırla ayrılır. Sistemli olarak, kauçuğumsu fazdaki ağ yapısının gözenekleri genişlemeye başlar ve diğer çözücü moleküllerinin hidrojel ağ içerisine nüfuz etmesini sağlar. Şekil 2.6’da hidrojinin camsı ve kauçuğumsu fazdaki halleri gösterilmiştir [47]. Fakat bilindiği gibi, hidrojellerin şişmesi devamlı bir süreç değildir. Ozmotik kuvvete karşı, ters yönde ağ yapının genişlemesini dengeleyen elastik kuvvet vardır. Ozmotik ve elastik kuvvetlerin eşitlendiği nokta denge şişme noktasıdır [48].



Şekil 2.6. Hidrojellerin camsı ve kauçuğumsu fazlarının şematik gösterimi

Hidrojenlerin hidrofilitik/hidrofobik dengesi, çapraz bağlanma derecesi ve özellikle iyonizasyon derecesi; denge şişmeyi, boyutsal değişimi ve ilaçların taşıyıcı sistemlerden salınmasını kontrol eden önemli parametrelerdir [48].

Polimer ağ yapısının genlemesini ya da büzülmesini etkileyen kuvvetler üç grupta toplanabilir:

- \* Kauçuk elastiklik
- \* Polimer- polimer ilgisi
- \* Hidrojen iyon basıncı

*Kauçuk elastiklik*; Jelin kauçuk elastiklik özelliği, jeli oluşturan polimer zincirlerinin elastikliğinden kaynaklanmaktadır. Tek bir polimer zinciri göz önüne alınırsa bu zincir ve bu zinciri oluşturan parçalar (segmentler) ısısal enerji nedeni ile sürekli hareket halindedir. Zincirin iki ucu sabit olarak tutulduğunda ve zincir arası uzaklık çok fazla ise ısısal enerji sonucu oluşan kuvvetler zincir uçlarını birbirine yaklaştırmaya yöneliktir. Buna karşılık zincir uçları birbirine çok yakın olacak şekilde tutulursa segment hareketleri zincir uçları arası uzaklığı açmaya yönelik olacaktır. Bu kauçuk elastisite kuvvetleri sonucu, polimer zinciri, etkileyen kuvveti sınırlamak için büzülür veya genişler. Zincir denge konumunda iken zincire etki eden kuvvet sıfıra eşit olur. Jeli oluşturan polimer zincirleri tek tek ayrı zincirler halinde olmayıp hepsi birbirine çapraz bağlarla bağlıdır. Şişmiş durumdaki polimer jeli içindeki polimer zincirleri gergin halde olduklarından jelin kauçuk elastikliği onu sıkıştırmaya yönelik bir kuvvet uygular. Aksine jel büzülmüş (çökmüş) halde ise kauçuk elastik kuvveti jeli şişirmeye çalışır.

*Polimer-polimer ilgisi*; Jelin üzerinde rol oynayan ikinci önemli kuvvettir ve polimer zincirleri ile çözücü arasındaki karşılıklı etkileşimdir. Bu etkileşimler moleküllerin özelliklerine bağlı olarak çekici ya da itici olabilir. Karşılıklı etkileşimin çekici olduğu yerde polimer toplam enerjisini, çevresini çözücü molekülleriyle sararak azaltabilir. Karşılıklı etkileşimin itici olduğu yerde çözücü dışlanır.

*Hidrojen-iyon basıncı*; Jelin ozmotik basıncını belirleyen son kuvvet hidrojen iyonu basıncıdır. Hidrojen-iyon basıncı, polimer ağ örgüsünün iyonizasyonu ile ilgilidir.

Ağ yapı içindeki karşı iyonların derişiminin, dış ortamdakinden yüksek olması sonucu zincir daha da genişler. Polimer jeli içinde hareketli karşı iyonlar gaz molekülleri gibi serbestçe hareket ederek ilave bir basınç yaratırlar. Polimer jeli çözücü içinde termodinamik dengeye ulaştığında tüm bu kuvvetler birbirini dengeler. Yani bu kuvvetlerin toplamı sıfıra eşit olur [46].

Hidrojel üzerine etki eden basınç yukarıda açıklanan bu üç etkinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Toplam basınca **ozmotik basınç** denilmektedir. Osmotik basınç, hidrojel ağ yapısı ile şişme ortamı arasındaki hareketli iyon konsantrasyonu farkından kaynaklanmaktadır ve hidrojellerin şişmesini sağlayan itici güçtür. İyonik konsantrasyonun artması, polimer jel ve şişme ortamı arasındaki hareketli iyon konsantrasyonu farkını azaltır ve bu da jel hacminin azalmasına neden olur. Böylece jel büzüşür ve şişme kapasitesi azalır [49]. Sadeghi ve ark. [50] yaptıkları çalışmada, şişme ortamındaki tuz konsantrasyonunun artmasıyla iç ve dış ortam arasındaki iyon farkının azaldığını ve böylece şişme oranının düştüğünü kanıtlamışlardır.

Bir polimerik jelin şişme yeteneğini, içerdiği fonksiyonel grupların birbiriyle ve çözücüyle etkileşimi belirlemektedir. Zincirler arası itme ve çekme, kovalent olmayan elektrostatik, hidrofobik, Van der Waals etkileşimleri ve hidrojen bağından kaynaklanmakta ve bu da jelin şişme davranışını etkilemektedir [8].

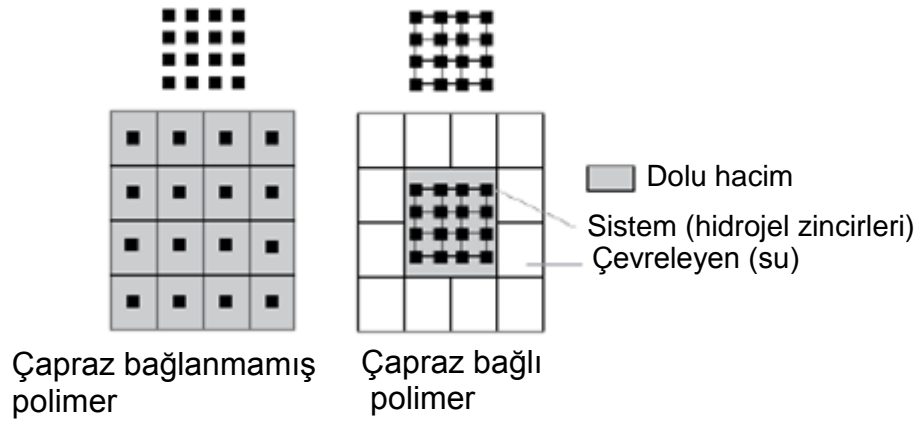
Bir jelin denge şişme derecesi çeşitli parametrelere bağlıdır. Bunlar;

- \* Polimer bileşimi,
- \* Hidrojelin geometrisi ve boyutu,
- \* Gözeneklilik,
- \* Çapraz bağlanma derecesi ve
- \* İyonik güç veya şişme ortamının pH'ıdır [51].

Polimerin bileşimi, hidrojin yapısını ve hidrofilik/hidrofobik karakteristiğini tanımlar. Polimer ağındaki hidrofilik bileşenler, polimerin şişme karakteristiğini iyileştirir. Diğer bir yandan hidrofobik bileşenler hidrojin şişme verimini azaltır. Hidrojelin parçacık boyutu küçüldükçe absorpsiyon hızı artmaktadır. Bu da örneklerin parçacık boyutunun küçülmesiyle yüzey alanındaki artıştan kaynaklanmaktadır. Şişme ortamındaki iyonların varlığı da şişme davranışı

üzerinde önemli etkiye sahiptir. Şişme ortamının tuz konsantrasyonunun artmasıyla şişme azalmaktadır [50, 52]. Hidrojellerde gözeneklilik su absorplama hızını artırırken, gözeneksiz hidrojeller düşük şişme hızına sahiptirler [53]. Şişme prosesini kontrol eden özelliklerden önemlileri ayrıntılı olarak alt başlıklar halinde açıklanmıştır [54].

**Çapraz bağlanma içeriği:** Termodinamik olarak sulu ortamdaki hidrojelde farklı durumlar söz konusudur. Çapraz bağlanmanın olmadığı yapıda, polimer molekülleri suda çözünür ve bütün hacim su tarafından işgal edilir. Bu durumda, polimer zincirleri tüm boşlukları doldurarak yüksek entropiye ulaştıkları için tipik sıvı molekülleri gibi davranırlar. Çapraz bağ yoğunluğu arttıkça, hidrojel molekülleri düşük entropili yarı-katı moleküllere benzer davranış gösterirler. Çapraz bağlanma derecesi en yüksek olduğunda, hidrojel molekülleri minimum şişme oranı ile minimum entropili katı gibi davranırlar. Hidrojel moleküllerinin entropisi suda arttığından, eğer hidrojel molekülleri çapraz bağ yoğunluğuna bağlı olarak yeterli hareketliliğe sahipse, hidrojellerin şişmesi spontan olacaktır. Şekil 2.7’de sulu ortamdaki çapraz bağlanmamış polimer ve çapraz bağlı hidrojeller arasındaki önemli entropi farkı gösterilmiştir.



Şekil 2.7. Çapraz bağlanmamış ve çapraz bağlı polimer arasındaki entropi farkı

**Sistemin ve çevrenin iyonik içeriği:** Yapısal olarak şişebilen hidrojeller iki ana gruba ayrılırlar: iyonik ve iyonik olmayan. Yeterli elastik kuvvet verildiğinde, iyonik hidrojellerin şişmesi iyonik olmayanlara göre daha çok entropi-özellikli şişme davranışı gösterir. Hidrojel yapısı içerisindeki iyonik grupların sayısı artırıldığında, yapıda çok daha fazla ozmotik ve elektrostatik kuvvet oluşacaktır. Bu kuvvetler ile hidrojel termodinamik olarak sıvı gibi davranmaya başlar. Diğer bir taraftan, çevre

ortamın yapısının değişmesi, iyonik hidrojellerin entropi-yürütücü şişme prosesini kontrol eder. Çevre ortama iyonların eklenmesi, iyonik hidrojellerin şişme kapasitesini sınırlandırır.

Hidrofilik içerik: Şüphesiz ki, hidrojelin hidrofilik içeriği difüzyon ve şişme duyarlılığını etkileyecektir. Hidrojelin hidrofilitesi arttıkça, hidrojel ve su arasındaki etkileşim artar; bu da suyun difüzyonunu kolaylaştırır ve şişmeyi iyileştirir [54].

### **2.1.5. Hidrojellerin Kullanım Alanları**

Yapay malzemelerin insan vücuduyla teması yabancı cisim reaksiyonunun oluşmasına yol açmaktadır. Bu istenmeyen reaksiyon, malzeme ve vücut arasındaki yüzey serbest enerjisi farkından kaynaklanmaktadır. İnsan vücudu, hidrojelin yapısına benzer olarak, biyomakromoleküllerin ve yüksek oranda suyun birleşiminden oluştuğundan, hidrojeller bu problemin oluşmasını engellemektedir. Hidrojelin ve vücudun yüzey serbest enerjileri yaklaşık aynı olduğundan, hidrojel ve hücre veya protein arasındaki etkileşimler az olmakta, böyle yabancı cisim reaksiyonunun oluşması önlenmektedir. Dolayısıyla hidrojeller biyomalzeme olarak oldukça güvenilirlerdir [18]. Aynı zamanda hidrojeller; iyonik şiddet, elektromanyetik ışımaya, pH ve sıcaklık gibi dış çevre koşullarındaki değişimlere, hacimlerini yüzlerce kat artırıp azaltarak kontrollü bir şekilde cevap verebilmeleri sayesinde biyomedikal, farmasötik, teknoloji ve tarımsal alanda geniş kullanım alanları bulmuştur [55].

Hidrojellerin biyomalzeme olarak kullanımlarındaki avantajları aşağıda sıralanmıştır [56]:

- \* Hidrojeller suda çözünen maddeler için geçirgen olduklarından atık monomerler, başlatıcılar, katalizörler, stabilizatörler ve diğer safsızlıklar yapıdan kolaylıkla ayrılabilir.
- \* Hidrojeller, vücut sıvılarına karşı az yada çok geçirgen olduklarından, besin ve oksijen gibi yararlı maddelerin geçişine engel oluşturmazlar.
- \* Hidrojeller yumuşaktır. Hidrojel implant etrafında oluşan doku, kapsül (tabaka) ince ve dayanıklıdır, kalınlaşma eğilimi yoktur.
- \* Hidrojellerin çevredeki dokularla sürtünmesi azdır. Bu, özellikle fazla miktarda su içeren hidrojeller için geçerlidir.

- \* Hidrojeller, mukoza zarı ve dokulara düşük yapışma gösterirler.
- \* Kuru hidrojeller, bazı yollarla, belli miktarda su absorplayabilirler. Bu özellik, aşırı miktardaki vücut sıvılarının atılmasında kullanılmaktadır.
- \* Hidrojeller şişerek sadece hacimlerini artırmazlar, ayrıca absorpladıkları su, plastikleştirici gibi davrandığından daha yumuşak olurlar. Bu özellikten, implantların yerleştirilmesinde yararlanılabilir.
- \* Şişmiş hidrojellerdeki suyun bir kısmı, polimer yapıda belli büyüklükteki moleküller (özellikle ilaçlar) için difüzyon yolları sağlar. Aynı zamanda polimerik yapı, sahip olduğu örgü nedeniyle büyük moleküller, hücreler ve bakteriler için bariyer gibi davranmaktadır.

Hidrojeller kuru haldeyken diğer polimerlerden pek farklı değildir. Fakat şiştiklerinde eşsizdirler, çünkü hala katı gibi yapısal bir bütünlüğe ve sıvı gibi difüzyon özelliklerine sahiptir. Canlı dokulara benzeyen kauçuğumsu yapısı ve mükemmel biyouyumlulukları hidrojelleri pek çok alanda çekici hale getirmiştir. Hidrojeller, biyomedikal alanda teşhis, tedavi ve implante edilir cihazlar (biyosensörler, yapay deri, kontrollü ilaç taşıma sistemleri ve kontakt lensler) olarak; çevre alanında ağır metal iyonlarının ve organik kirletici malzemelerin tutulmasıyla atık su temizlemesinde süper emici polimerler olarak kullanılmaktadırlar [57-59].

Hidrojellerin biyomalzeme olarak ilk uygulaması kontakt lensler olmuştur. Mekanik kararlılığının iyi oluşu, yüksek oksijen geçirgenliği ve uygun refraktif indise sahip oluşları, kontakt lenslerde kullanımlarının temel nedenidir. pHEMA ve kopolimerleri yumuşak kontakt lens yapımında, pMMA hidrojeli ise camdan daha iyi netliği, yüksek dayanımı, hafif oluşu ve kolay kalıplanmasından dolayı sert kontakt lenslerin yapımında kullanılmaktadır [8, 18].

Hidrojellerin genel kullanım alanları şu şekildedir [9, 22];

- \* Kontakt lensler, yapay organlar vb. malzemelerin yapımında,
- \* Kontrollü salım sistemlerinde,
- \* Kimyasal sensör olarak (biyosensör),
- \* Kozmetik sektöründe,
- \* Tarımsal alanlarda,

- \* Gıda sektöründe katkı maddeleri olarak,
- \* Doku mühendisliğinde doku iskelesi ve taşıyıcı matris olarak.

Hidrojellerin uygulama alanları ve bu alanlarda kullanılan polimerler Çizelge 2.2’de özetlenmiştir [60].

Çizelge 2.2: Hidrojellerin uygulama alanları

<i>Uygulama Alanı</i>	<i>Hidrojeller</i>
Yara örtüsü	Poliüretan, polietilen glikol, polipropilen glikol, polivinil pirolidon, metil selüloz, karboksimetil selüloz, aljinat
İlaç taşıma ve farmösetik	Polivinil pirolidon, nişasta, poliakrilik asit, karboksimetil selüloz, polivinil alkol, akrilik asit, metakrilik asit, kitosan
Diş malzemesi	Hidrokolloidler
Doku mühendisliği, implantlar	Polivinil alkol, poliakrilik asit, hyalüronan, kollajen
Enjekte edilebilir polimer sistem	Poliesterler, polipeptitler, kitosan
Teknik ürünler (kozmetik, farmösetik)	Arap zamkı, pektin, kitin, kitosan, heparin, nişasta, aljinat
Diğerleri (tarım, atık arıtma, ayırma vb)	Nişasta, polivinil alkol, poli(N-izopropil akrilamid), polivinilmetil eter

Hidrojeller; endüstriyel açıdan son derece önemli olan seyreltik sulu çözeltilerden büyük moleküllerin ayrılmasında kullanılmaktadırlar. Cussler ve ark.,[61] şişmiş bir jelin suyu emerken, su içerisinde çözülmüş maddeleri dışarıda tuttuğunu göstermişlerdir. Ayrıca hidrojeller, jel elektroforezi ve jel kromatografisi gibi moleküler ayırma işlemlerinde ‘moleküler elek’ görevini üstlenirler [62]. Akrilamid/metakrilik asit hidrojelleri sulu çözeltilerden bazı ağır metal iyonlarının adsorbsiyonunda kullanılmaktadır. Ayrıca bu hidrojeller ve akrilamid/itakonik asit hidrojelleri sulu çözeltideki bazı bazik boyaların adsorbsiyonunda ve tekstil endüstrisinin önemli çevresel problemlerinden biri olan çözme işleminde de kullanılırlar [63].

Hidrojellerin diğerk bir kullanım alanı ise yanık tedavisidir. Hidrojeller, esnek olmaları, dayanıklılıkları, antijenik olmamaları, su buharı ve metabolitleri geçirebilmelerinden dolayı bu sahada kullanım alanı bulmuşlardır. Oksijen ve su bazlı ilaç geçişine izin veren poliüretan membran destekli hidrojeller yapışkan olmayan yanık sargıları olarak kullanılmaktadırlar [62].

Hidrojeller günümüzde doku mühendisliği iskeleleri, biyosensörler ve ilaç taşıyıcı sistemler olarak kritik role sahiptir. Aynı zamanda, proteinler ve DNA gibi hassas biyomakromoleküllerin enkapsülasyonu için mükemmel adaylardır [47]. Demirtaş ve ark. [64] yaptıkları çalışmada hidroksiapatit (HA) hidrojellerin sulu ortamda gözeneklerinin genişleyerek besinlerin/atıkların difüzyonuna ve canlı hücrelerin yaşamasına izin verdiğini söylemişlerdir. Çetin ve ark. [65] süper gözenekli pHEMA-jelatin hidrojellerinin kemik doku mühendisliğinde doku iskelesi olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır. Kuo ve ark. [66] yaptıkları çalışmada aljinat bazlı hidrojelleri biyoyumlulukları ve hücrelerin adaptasyonuna olanak tanıyan hafif jelleşme reaksiyonuyla doku iskelesi olarak kullanmışlardır. Gümüşderelioğlu ve ark. [53] hidrojellerin, biyoyumlulukları ve yüksek oranda su tutma kapasiteleri ile ilaç taşıma sistemlerinde etkin malzemeler olduğunu belirtmişlerdir.

#### **2.1.6. Hidrojellerin Karakterizasyonu**

Hidrojellerin karakterizasyonunda en temel yaklaşımlardan birisi, şişme davranışının belirlenmesidir. Hidrojellerin şişme davranışı, dinamik şişme testleri kullanılarak belirlenmektedir. Dinamik şişme çalışmaları sonucu elde edilen veriler yardımıyla, şişme kinetiği uygun modeller eşliğinde matematiksel olarak değerlendirilmektedir.

##### **2.1.6.1. Dinamik Şişme Testleri**

Polimerlerin dinamik şişme özellikleri; çözücü absorpsiyon hızını, denge şişmesine yaklaşım hızını ve çözücü ilerleme hızını kontrol eden transport mekanizmasını içerir. Çözücü absorpsiyon hızı, birim zamanda alınan çözücü gösterir ve doğrudan polimerin denge şişme derecesiyle bağlantılıdır. Polimer örneklerin denge su içerikleri; ağ yapının, çapraz bağlanma oranının, hidrofilitenin ve fonksiyonel grupların iyonlaşma derecelerinin bir fonksiyonudur ve şişme kapasitelerini etkiler [67].



Dinamik şişme çalışmaları için hidrojel, belli bir miktardaki sulu çözelti içerisine daldırılırlar ve belli aralıklarla bu çözücünden çıkarılıp, üzerlerindeki su hafifçe silindikten sonra tartılırlar. Bu işleme hidrojel sabit tartıma ulaşınca kadar devam edilir. Denge durumuna ulaşıldığında, şişmiş hidrojel en yüksek şişme değerine sahiptir. Polimerlerin şişme değerleri, kuru ağırlık temel alınarak Eş. 2.1'e göre hesaplanmaktadır.

$$\text{Şişme (\%)} = \frac{(m_t - m_0)}{m_0} \times 100 \quad (2.1)$$

Bu eşitlikte  $m_0$  başlangıçtaki kuru polimer kütlesi,  $m_t$  t süre sonraki şişmiş polimerin kütlesidir. Hidrojellerin kütlece şişme oranı ( $q_w$ ) ise Eşitlik 2.2 kullanılarak hesaplanır.

$$q_w = \frac{\text{Çözültideki hidrojinin kütlesi}}{\text{kuru hidrojinin kütlesi}} \quad (2.2)$$

Hacim şişme oranı ( $q_v$ ) Eşitlik 2.3. ile hesaplanır.

$$q_v = 1 + \frac{(q_w - 1)\rho_{\text{polimer}}}{\rho_{\text{çözücü}}} \quad (2.3)$$

### 2.1.6.2. Hidrojellerin Şişme Kinetiğinin Matematiksel Analizi

Hidrojel, şişme kinetiğinin incelenmesi ve difüzyon türü/mekanizmasının belirlenmesi için öncelikle şişme eğrilerinin oluşturulması gerekmektedir. Şişme eğrileri, çözücü ortamındaki jelin çözücü olarak kütlesindeki ya da hacmindeki artışın zamanla izlenmesiyle oluşturulur [68]. Daha sonra kinetik modeller eşliğinde şişme davranışı analiz edilir. Basit bir kinetik analiz aşağıda verilen Schott'un ikinci derece eşitliğinin (Eşitlik 2.4) kullanılmasıyla yapılabilmektedir.

$$\frac{dS}{dt} = k_s (S_{\text{eq}} - S)^2 \quad (2.4)$$

Burada  $k_s$  şişme hız sabiti ve  $S_{\text{eq}}$  denge durumundaki şişme derecesidir. Başlangıç sınır şartları  $t=0$ ,  $S=0$  ve  $t=t$ ,  $S=S$  kullanılarak integral alınır, bu denklem (2.5)'deki hale gelmektedir.

$$\frac{t}{S} = A + Bt \quad (2.5)$$

Burada  $A = 1/k_s S_{eq}^2$  ilk durumdaki  $[(dS/dt)_0]$  şişme hızının tersi ve  $B = 1/S_{eq}$  maksimum veya denge şişmenin tersini,  $k_s$  ise şişme hız sabitini ifade etmektedir. Bu denklem şişme hızının zamanın bir fonksiyonu olduğunu göstermektedir. Hidrofilik/hidrofobik dengesi, sertlik/esneklik ve çapraz bağlanma derecesi Schott'un A ve B sabitlerini belirlemektedir. Denklemden  $t/S$  t'ye karşı grafiğe geçirildiğinde doğrusal bir eğri elde edilir ve bu eğrinin eğiminden ve kesim noktasından ilk şişme hızı, şişme hız sabiti ve teorik denge şişme değeri bulunur.

Difüzyon prosesi, suyun makromoleküler zincirler arasındaki boşluklara taşınmasını içerir [69]. Çözücünün difüzyonu polimer ağının fiziksel özellikleriyle doğrudan ilişkilidir ve polimer ve çözücü arasındaki etkileşimdir [70]. Şişebilen sistemlerde transport, difüzyonun konsantrasyon gradientine bağlı olduğu "Fick kanunu" ile tanımlanmaktadır. Dıştaki şişmiş kauçuğumsu kısmı, içteki şişmemiş camsı kısımdan ayıran çözücü ilerleme hızı, ilaç salım uygulamalarında ve transport mekanizmasının karakterizasyonunda önemlidir [29]. Tek yönlü difüzyonu esas alan birinci ve ikinci Fick yasalarına göre taşınan miktarın konuma (akı) ve zamana bağlı (yatışkın olmayan) değişimi sırasıyla Eşitlik 2.6 ve 2.7 ile verilmektedir.

$$J_A = -D \frac{dC_A}{dx} \quad (2.6)$$

$$\frac{dC_A}{dt} = D \frac{d^2C_A}{dx^2} \quad (2.7)$$

Burada  $J_A$  akı,  $D$  difüzyon sabiti,  $C_A$  konsantrasyon,  $x$  mesafe ve  $\frac{dc}{dx}$  x eksenini boyunca konsantrasyon gradientidir. Bu denklem polimer sistemlerinin difüzyonu için kullanılan birçok modelin çıkış noktasıdır.

Bir polimerin şişmesinin zamana bağlılığı en basit anlamda, "güç kanunu modeli" (power law model) ile tanımlanabilir. Bu çerçevede şişme davranışını karakterize eden sıvının hidrojel ağ içerisindeki difüzyonun zamana bağlı olarak tanımlanması ve difüzyon katsayısının malzeme özelliklerine bağlı olarak değişimi incelenmektedir. Burada karşılaşılan matematik model, polimerlerin dinamik şişme özellikleri; çözücü absorpsiyon hızını, denge şişmesine yaklaşım hızını ve çözücü ilerleme hızını kontrol eden transport mekanizmasına dayanır ve dengeye

yaklaşım hızı Fickian transport mekanizması olması durumunda, difüzyon katsayısı ile karakterize edilebilir [69]. Gevşeme, kauçuğumsu durumdan camsı duruma geçişle ilişkilidir ve şişme boyunca polimerde oluşan gerilim sonucunda gözlenir. Difüzyon ve gevşemenin birbirine göre önemini belirten difüzyon mekanizması, absorpsiyon verilerinin ( $M_t/M_\infty \leq 0,6$  durumunda veya çok kısa bir süre için) güç kanunu modeline uydurulması ile analiz edilir (Eşitlik 2.8):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (2.8)$$

Burada  $M_t$  t anında absorplanan suyun kütlesi,  $M_\infty$  dengede absorplanan suyun kütlesi,  $k$  jelin karakteristik sabiti ve  $n$  penetrant taşınım mekanizmasını tanımlayan şişme üstelidir. Yukarıdaki eşitlik Fick difüzyonu ve polimer sistemlerdeki viskoelastik gevşemenin ortak etkisini içermektedir. Bu eşitlik logaritmik temelde yazılırsa,

$$\ln(M_t/M_\infty) = \ln k + n \ln t \quad (2.9)$$

Eşitlik 2.9 elde edilir. Bu eşitlikte, t'ye karşı  $M_t/M_\infty$  değerlerinin logaritmik eksenlerde grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun eğiminden ve ordinatı kesim noktasından sırasıyla n ve k değerleri hesaplanmaktadır. Farklı maddelerin absorpsiyon ve desorpsiyon hızlarını karşılaştırmada kullanılan bu eşitliğin kullanımındaki zorluk, k değerinin n değerine bağlı olmasıdır. Bu nedenle, yalnızca aynı n değerlerine sahip maddeler için doğrudan k değerlerinin karşılaştırılması mümkündür [67, 71].

Şişebilen sistemlerde difüzyon türünün belirlenebilmesi için n parametresinin bilinmesi gerekmektedir. Sistem geometrisine göre değişiklik gösteren n değerleri için difüzyon mekanizmaları Çizelge 2.3'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.3: Hidrojeller için difüzyonel üsteller ve difüzyon mekanizmaları [47]

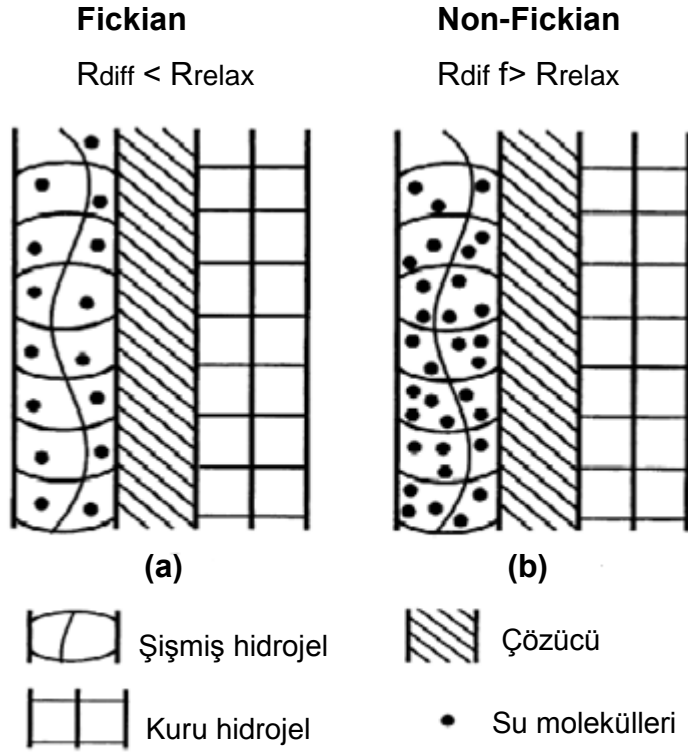
n değerleri			Difüzyon mekanizması	dM <sub>t</sub> /dt
Film	Silindir	Küre		
0.5	0.45	0.43	Fickian difüzyonu	t <sup>1/2</sup>
0.5<n<1	0.5<n<0.89	0.43<n<0.85	Anomalous	t <sup>n-1</sup>

1	0.89	0.85	Case II	Zamandan bağımsız
$n > 1$	$n > 0.89$	$n > 0.85$	Super Case II	$t^{n-1}$

Camsı bir polimer çözücü içerisinde yerleştirildiğinde, çözücü molekülleri polimer yapı içerisinde difüzlenirler ve şişmemiş camsı faz ile şişmiş kauçuğumsu faz birbirinden hareketli bir sınır yardımı ile ayrılır. Bunun hemen öncesinde, çözücünün varlığı polimeri plastikleştirir ve camsı fazdan kauçuğumsu faza geçmesine neden olur. Bu durumdaki olasılıklar şunlardır:

- i. Eğer polimerin camsı geçiş sıcaklığı ( $T_g$ ) deneysel sıcaklığının altındaysa, polimer kauçuğumsu fazdadır ve polimer zincirleri yüksek hareketliliğe sahip olacağından, çözücünün penetrasyonuna daha kolay izin verecektir. Bu durum Fickian difüzyonu (Case I) tanımlamaktadır. Fickian difüzyonunda, çözücü difüzyon hızı,  $R_{diff}$ , polimer relaxasyon hızından,  $R_{relax}$ , daha küçüktür ( $R_{diff} \ll R_{relax}$ ).
- ii. Eğer deneysel sıcaklık polimerin  $T_g$  sıcaklığının altındaysa, polimer zincirleri, çözücünün polimer içerisinde difüzyonuna izin verecek kadar yeterli hareketliliğe sahip değildir. Bu durumda, non-Fickian difüzyon prosesi, difüzyon ve zincir gevşemenin bağıntılı hızlarına göre tanımlanmaktadır. Case II difüzyon, difüzyonun polimerin gevşemesine göre daha hızlı olduğu durumda ortaya çıkmaktadır ( $R_{diff} \gg R_{relax}$ ). Genelde Case II difüzyonu çözücü yüksek aktiviteye sahip olduğunda görülmektedir. Literatürde Case II difüzyona sahip polimer/çözücü sistemleri sıklıkla görülmektedir. Weisenberger and Koenig (1990) pMMA' a metanol difüzyonunun Case II transport mekanizmasına uyduğunu göstermişlerdir. Poli(vinil klorür)'e aseton difüzyonu da benzer şekilde olmaktadır [70].
- iii. Anomalous difüzyon ise difüzyon ve gevşeme hızlarının yaklaşık aynı olduğu durumda meydana gelmektedir ( $R_{diff} \sim R_{relax}$ ).

Fickian ve non-Fickian difüzyon mekanizmalarının modeli Şekil 2.8'de gösterilmiştir [72].



Şekil 2.8. Hidrojellerin şişmesini gösteren model: a) Fickian difüzyon, b) non-Fickian difüzyon

### Difüzyon sabiti

Şişme kinetiğinin incelenmesinde önemli parametrelerden birisi de difüzyon katsayısıdır. Fick'in birinci ve ikinci difüzyon yasaları çoğu difüzyon prosesini uygun şekilde tanımlamaktadır [67]. Kauçuğumsu polimerik jellerin ve uyarı-cevap polimerik jellerin şişmesi veya büzüşmesi genelde basit difüzyon kontrollü prosesle olur. Bu durumda sistemin kinetiği tek bir parametre (difüzyon katsayısı) ile karakterize edilebilir. Difüzyon katsayısı D, uygun sınır koşulları Fick yasasına uygulanarak, düzlemsel geometri için hesaplanabilir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \left[ \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \right] x \exp \left[ -(2n+1)^2 \pi^2 \left( \frac{Dt}{L^2} \right) \right] \quad (2.10)$$

Eşitlik 2.10'da L, tabakanın başlangıçtaki kalınlığıdır. Difüzyon katsayısının jel içindeki pozisyondan ve konsantrasyondan bağımsız olduğu, yüzey

konsantrasyonunun anlık olarak denge değerine ulaştığı ve difüzyon olmayan akışkanların (konveksiyon gibi) ve hız sınırlayıcı basamakların (ısı transfer gibi) olmadığı kabul edilir. Bu formülün geliştirilmesinde kullanılan kabullerin geçersizliği durumunda eşitlikten sapmalar olabilir. Bununla birlikte özellikle sapmalar çok büyük değilse, en iyi yaklaşımla bulunmuş  $D$ , çok farklı jel örneklerinin hacim değişim kinetiğinin karşılaştırılmasında kullanılabilir. Net karşılaştırma yapabilmek için en iyi yöntem kinetik veri elde etmektir, ancak pratikte bu mümkün olmaz [29].

Hidrojellerin difüzyon sabitleri değişik yöntemlerle hesaplanabilmektedir. Bu yöntemlerden biri "kısa zaman yaklaşım yöntemi"dir. Kısa zaman yaklaşım yöntemi, şişmenin yalnızca ilk %60'lık kısmı için geçerlidir [73]. Kısa zaman yaklaşımı yapıldığında Eşitlik 2.10 düzlemsel geometri için Eşitlik 2.11 ile gösterilebilir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[ \frac{Dt}{\pi L^2} \right]^{1/2} \quad (2.11)$$

Silindirik hidrojellerin difüzyon sabiti aşağıdaki yöntem ile hesaplanmaktadır. Difüzyon katsayısı  $D$ , uygun sınır koşulları Fick yasasına uygulanarak, silindirik geometri için de hesaplanabilir (Eşitlik 2.12) [29].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[ \frac{Dt}{\pi r^2} \right]^{1/2} - \pi \left[ \frac{Dt}{\pi r^2} \right] - \frac{\pi}{3} \left[ \frac{Dt}{\pi r^2} \right]^{3/2} + \dots \quad (2.12)$$

Eşitlik 2.12, Eşitlik 2.8 ile grafiksel olarak karşılaştırıldığında,  $n=0.5$  ve  $k=4 \left[ \frac{D}{\pi r^2} \right]^{1/2}$  olduğu görülmektedir. Yüksek dereceli terimler ihmal edilerek denklem kısaltıldığında, silindirik yapıdaki hidrojeller için, kısa zamandaki difüzyon için Eşitlik 2.13 elde edilmektedir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = F = 4 \left( \frac{Dt}{\pi r^2} \right)^{1/2} \quad (2.13)$$

Burada  $F$ ,  $t$  anında (dakika) oransal su alımı ( $M_t/M_\infty$ ),  $r$  örneğin başlangıçtaki kalınlığı (cm) ve  $D$  difüzyon katsayısıdır ( $\text{cm}^2/\text{dak}$ ).  $F$  değerleri zamanın kareköküne karşı grafiğe geçirilir. Elde edilen eğrilerin  $F \leq 0.6$  olduğu bölgede  $F$  ile  $t^{1/2}$  arasındaki ilişkinin doğrusal olduğu görülecektir. Eğrilerin doğrusal bölgesindeki eğim değerlerinden hidrojellerin difüzyon katsayıları hesaplanmaktadır. Difüzyon

katsayısının (D) jelin karakteristik sabiti (k) ile olan bağıntısı Eşitlik 2.14 ile ifade edilmiştir [31, 67].

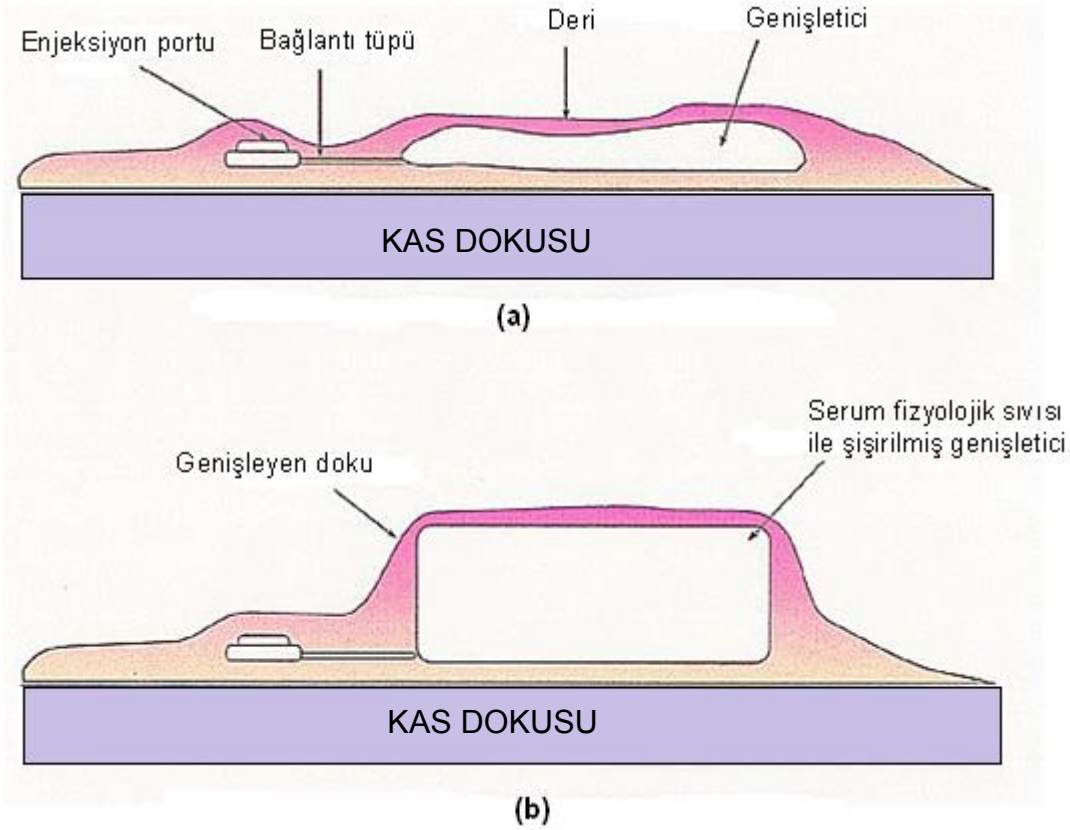
$$D = \pi \times r^2 \times \left(\frac{k}{4}\right)^{\frac{1}{n}} \quad (2.14)$$

## 2.2. Doku Genişlemesi

Canlı dokuların, basınç ve gerilim uyarılarına karşı boylarını uzatarak, yüzey alanlarını genişleterek ve kitlelerini artırarak cevap vermeleri, canlılığın ilk gününden beri var olan fizyolojik bir olaydır. **Doku genişlemesi** günlük hayatta gebelikte ve obezitede karşımıza çıkan doğal bir süreçtir. Doku genişletme yöntemi örtücü dokuların, altlarında yavaş olarak büyüyen kitlelere, yüzey alanlarını genişleterek uyum sağlaması prensibine dayanmaktadır. Vücudun her bölgesinde yöntemin uygulama olanağı vardır. Doku genişletme yöntemi son 30 yılda plastik ve rekonstrüktif cerrahi uygulamalarında önemli bir yer edinmiştir. Bu yöntem, benzer renk, doku ve kalınlık gibi avantajlarıyla, nevüs ve yanık izleri ve sekonder rekonstrüksiyon tedavilerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Literatürde başlangıçta kulak rekonstrüksiyonu için tarif edilmiş olan doku genişlemesi tekniği günümüzde birçok klinik problem için uygulanabilir bir tedavi haline gelmiştir [74-77].

### 2.2.1. Doku Genişleticilerin Tarihçesi

Doku genişlemesi tekniği klinik olarak ilk defa 1957 yılında Neumann tarafından ortaya atılmıştır. Bu teknikte Neumann, cilt altına kauçuk bir balon yerleştirmiş ve balonu polietilen bir tüp ile cilt dışına bağlayarak buradan hava enjeksiyonu ile şişmesini sağlamıştır. Bu sayede meydana gelen doku genişlemesi kulak rekonstrüksiyonunda kullanılmıştır. Fakat teknikte balonun cilt dışına bağlantısının oluşu ve yabancı cisim reaksiyonu gibi komplikasyonlarla karşılaşmış ve dolayısıyla teknik popülaritesini yitirmiştir [78]. Şekil 2.9'da şişirilebilir derialtı balonla doku genişlemesi şematik olarak gösterilmiştir [79].



Şekil 2.9. Şişirilebilir balon kullanılarak doku genişlemesinin şematik görüntüsü a) deri altına yerleştirilen havası alınmış genişletici, b) şişirilmiş genişletici ile genişleyen doku

Daha sonra, 1979 yılında Radovan silikon balonları kullanarak tekniği biraz daha geliştirmiştir. Bu teknikte, tümör veya travma sonrası meydana gelen doku kayıplarının rekonstrüksiyonu için, defekt alanına komşu sağlıklı dokunun genişletilmesi ve defektin aynı doku ile onarılması amaçlanmıştır. Radovan'ın tekniğinde silikon balon doku altına yerleştirilmekte ve silikona uzak bir noktadan bağlantı tüpü cilt dışına çıkarılmaktadır. Bu yöntemde serum fizyolojik sıvısı genellikle haftalık olarak bağlantı tüpü yoluyla balon içerisine enjekte edilerek doku genişlemesi sağlanmaktadır. İmplantın içerisindeki hacim genişledikçe çevreleyen dokuya uygulanan basınç artmakta ve yeni doku oluşumu gerçekleşmektedir. Bu konvansiyonel teknik, karşılaştığı bazı komplikasyonlara rağmen günümüze kadar geçerliliğini korumuştur ve halen, özellikle plastik cerrahide en çok kullanılan yöntemdir [80, 81]. Şekil 2.10'da şişirilebilir derialtı balon genişletici gösterilmiştir.

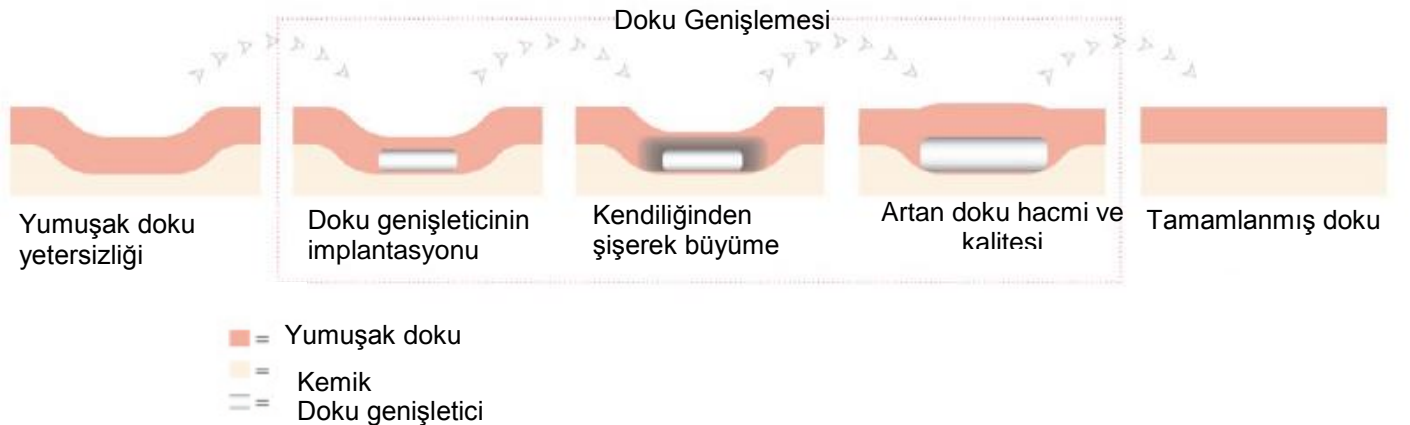




Şekil 2.10. Şişirilebilir derialtı doku genişletici

1982’de Austad ve Rose, hipertonic sodyum klorür çözeltisiyle doldurulan geçirgen bir silikon membrandan oluşan, kendiliğinden şişebilen bir genişletici geliştirmişlerdir. Fakat teknik karşılaştığı komplikasyonlar nedeniyle deneysel kullanımdan klinik alana geçirilememiştir [82].

Hidrojelilerin doku genişletici olarak ilk kullanımları, Downes ve ark. Tarafından 1992 yılında, ozmotik sürücü kuvvet ile genişleyen biyouyumlu pHEMA hidrojelinin kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir [5]. Ardından 1993’te Wiese, ozmotik basınç yolu ile kendinden şişebilen 2-vinil piroolidon-ko-metilmetakrilat [p(NVP-ko-MMA)] hidrojelini kullanarak, hidrojelilerin doku genişletici olarak etkin malzemeler olduğunu onaylamış ve yeni bir yumuşak doku genişletici tanımlamıştır [83]. Günümüzde “Osmed®” (Ilmenau, Almanya) adıyla bilinen bu doku genişletici, doku altına konulduktan sonra, dışarıdan bir etki olmadan vücut sıvılarını içerisine hapsederek şişmekte ve böylece doku genişlemesine neden olmaktadır. Bu yöntemle doku genişlemesi Şekil 2.11’de gösterilmiştir.



Şekil 2.11. Ozmotik basınç yoluyla şişebilen doku genişletici ile doku genişlemesi

Hidrojel yapısındaki bu doku genişletici; başta kellik tedavilerinde ve küçük deformasyonların onarımında, gözde, ağızda damak yarıklarının onarılmasında ve kemik büyütme operasyonu öncesinde, ekstremitlerde ve gövdede meme rekonstrüksiyonunda; bunların dışında ise yanık, yara izi, ben tedavileri, deri kanseri ve deri defektleri tedavilerinde rahatlıkla kullanılabilir. Genişleticinin kullanılacağı alana ve defektin durumuna göre şekli ve ebatları değişmektedir. Fakat hızlı şişme beraberinde bazı dezavantajlar getirmektedir. Bu yüzden genişletici yavaş şişmenin gerekli olduğu durumlarda, üzerinde kullanılacağı alana bağlı olarak değişen özellikte delikler içeren silikon bir kılıf ile kılıflanarak kullanılmıştır.

Wiese çalışmasında şişirilebilir deri altı balonların iki önemli dezavantajı olduğunu belirtmiştir. Bunlar; genişlemenin çok uzun zaman (8-14 hafta) alması ve hipertonic çözeltinin balon dışına sızması nedeniyle yumuşak dokuda nekroza neden olmasıdır. Yine bu çalışmada, Osmed® hidrojel doku genişleticinin biyouyumluluğunun *in-vivo* çalışmalar ile ispatlandığı ve denge şişme değerine 6-8 haftada ulaştığı belirtilmiştir. Bunun yanı sıra, Varga ve ark. Tarafından 2009 yılında doku genişletici olarak kullanılmak üzere akrilamid, akrilik asit ve N-izopropil akrilamid (NIPAAm) hidrojellerinin *in-vivo* uygulanabilirliği araştırılmıştır. Çalışmada hidrojellerin denge şişme değerine 2 haftada ulaştığı ve akrilik asit kullanıldığında dokuda ciddi hasarların oluştuğu, akrilamid kullanıldığında ise küçük doku hasarlarının oluştuğunu fakat bunların *in-vivo* uygulamayı kısıtlayacak şiddette olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak NIPAAm hidrojellerinin doku genişletici olarak plastik ve rekonstrüktif cerrahide güvenle kullanılabileceği vurgulanmıştır [4].

Kobus yaptığı çalışmada [84], 2 ile 3 yaş arasındaki 19 çocukta, damak yarığının onarılması amacıyla Osmed® hidrojelleri kullanmıştır. Şekil 2.12'de damak yarıklarının onarılmasından önceki ve sonraki hali gösterilmiştir.



Şekil 2.12. Tedaviden önceki damak yarığı (solda), genişlemiş doku ile kapatılan damak dokusu (sağda)

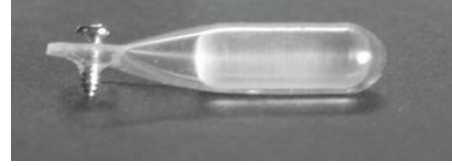
Kobus tarafından yapılan bu çalışmada, hastaların tamamında damak yarığının onarıldığı ve komplikasyonla karşılaşılmadığı belirtilmiştir. Bunun yanısıra, doku genişleticilerin doku altına yerleştirildikten sonra çok hızlı bir şekilde şişmesinin bazı avantaj ve dezavantajlara neden olabileceğini vurgulamıştır. Dezavantajlar; doku nekrozu riskini ve yara açılmasını içermektedir. Bunun yanı sıra, hızlı şişmeye bağlı olarak dokunun büyümesi için yeterli zaman sağlanamamakta ve doku genişlemesinin etkinliği sınırlanmaktadır. Diğer bir yandan, doku genişleticilerin doku altında kısa süre kalması enfeksiyon riskini ve tedavi maliyetini azaltmaktadır.

### 2.2.2. Doku Genişleticilerin Karşılaştırılması

Yumuşak doku genişletme, tıp alanında özellikle plastik cerrahide, tümör veya travma sonrası meydana gelen doku kayıplarının onarılması için komşu sağlıklı dokudan faydalanılmak üzere kullanılmakta olan bir tedavi yöntemidir. Günümüzde doku genişletme alanında temel olarak kullanılmakta olan iki yöntem vardır: Bunlar şişirilebilir derialtı balon genişleticiler ve ozmotik basınç yolu ile kendiliğinden şişebilen hidrojel genişleticilerdir. Şekil 2.13'de silikon balon genişleticiler, hidrojel genişleticiler ve Osmed® gösterilmiştir [79].



(a)



(b)

Şekil 2.13. Doku genişleticiler; a) konvansiyonel silikon balon genişletici (solda), hidrojel genişletici (sağda), b) Osmed®

Şişirilebilir derialtı doku genişleticiler çeşitli şekil, boyut ve destek konfigürasyonuna sahiptirler. Enjeksiyon portu içten, dışardan, uzaktan veya genişletici ile bütünleşmiş olabilmektedir. 1957 yılında Neumann'ın uygulamasında bir yetişkinde dışarıdan portlu genişletici kullanılmıştır. Daha sonra içten portlu genişleticiler, genişleticinin ekspozisyonu ve portun bozulması gibi durumların daha az olasılıkta olduğu bir kapalı sistem oluşturduğundan daha popüler olmaya başlamıştır. İçten portlu genişleticilerin dışarıdan portlu genişleticilere göre avantajları bazı araştırmacılar tarafından tartışılmıştır. Jackson ve ark. [85] yaptıkları çalışmada dış rezervuarlı genişleticilerin kullanıldığı durumda komplikasyon oranını %5.6 olarak, içten portlu genişleticilerin kullanıldığı birçoğunda ise komplikasyon oranının %20 ile %40 arasında olduğunu belirtmişlerdir. Lozano ve Drucker [86] yaptıkları çalışmada, 28 hastada 34 dıştan portlu genişletici kullanmışlar, enfeksiyon ve ekspozisyona maruz kalma durumunun %17.6 olduğunu belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar dıştan portlu genişletici kullanıldığında daha az parçalanma, ağrısız port erişimi ve sızıntıların daha erken tespitinin yapılabildiğini vurgulamışlardır. Fakat cerrahi işlem esnasında şişirilebilir derialtı doku genişleticilerin şişirilmesi ve boşaltılması hem yorucu olabilen hem de zaman kaybına yol açan bir aktivitedir. Bu aktivite sırasında doku genişleticiye tekrar tekrar enjektör ucunun batırılması, ameliyat bitiminde vücut içerisinde yabancı bir cisim olarak bırakılacak olan doku genişleticide enfeksiyon gelişimine de yol açabilmektedir. Bu dezavantajların

ortadan kaldırılması için kapalı sistem olarak tanımlanan içten portlu genişleticiler kullanılarak enfeksiyon riski azaltılmaktadır [77].

Doku genişletme yönteminde klinik olarak halen kullanılmakta olan şişirilebilir derialtı balonların bazı dezavantajları vardır. Bunlar:

- \* Düzenli kontrolün gerekli oluşu,
- \* Enjeksiyonun ağrıya eşlik etmesi,
- \* Sızıntı riski ve
- \* Doku nekrozu riskidir.

Plastik cerrahi alanında vücudun hemen her noktasında cilt ve yumuşak doku defektlerinin onarımına olanak sağlayan doku genişleticilerin ideal koşullarda genişleme gerçekleştirebilmeleri ve ciltte ekspozisyona sebebiyet vermemeleri için, doku genişleticinin mümkün olan en küçük insizyon kullanılarak açılan cebe yerleştirilmesi önem taşımaktadır [77]. Bu noktada doku genişletici olarak hidrojenlerin kullanılması, hidrojenlerin istenilen şekil ve boyutta üretilebilmesinden dolayı ön plana çıkmaktadır. Wiese deneysel çalışmasında elde ettiği sonuçlar neticesinde, yumuşak doku genişletmede hidrojenlerin kullanılmasının bazı avantajları olduğunu söylemiştir [83]. Bunlar;

- \* Hidrojenin içinde sodyum klorür gibi hipertonic bir çözelti olmadığı için doku nekrozu riskinin azalması,
- \* Hidrojen etrafındaki dokuda düşük, fakat devamlı bir ozmotik basınçla daha güvenli ve etkili bir genişleme sağlanması,
- \* Her şekil ve boyutta üretilebildiği için daha kolay bir kullanım sağlaması olarak belirtilmiştir.

Demirdöver ve ark. [87] yaptıkları çalışmada 59 hastada toplam 83 konvansiyonel doku genişleticiyi yanık, tümör, travma endikasyonlarında kullanılmak üzere, baş, boyun, meme, gövde ve ekstremitelerde kullanmışlardır. Komplikasyon olarak, hastaların %10.1'inde enfeksiyon, % 3.3'ünde ise genişleticinin ekspozisyonu gözlenmiştir. Sadat [88] yaptığı çalışmada, 15 çocuk hastada toplam 22 şişirilebilir silikon doku genişleticiyi, nevüs, yanık ve lezyon tedavilerinde kullanmıştır. Genişleme süresini 2 ay, komplikasyon oranını %18 olarak belirtmiştir. Komplikasyonlar hematoma, seroma ve yara açılması şeklinde olmuştur. Tassan ve

ark. [74] göğüs, baş-boyun ve diğer alanlarda konvansiyonel genişleticileri kullanılmak üzere 46 hasta ile çalışmışlardır. Ortalama şişirme süresinin 11-12 hafta olduğunu ve toplamda %35.6 oranında komplikasyonla karşılaştıklarını; bu komplikasyonların enfeksiyon, seroma, doku nekrozu, genişleticinin sönmesi ve genişleticinin ekspozisyonundan kaynaklandığı raporlamışlardır. Bu çalışmalarla bağlantılı olarak Cunha ve ark., [81] yaptıkları çalışmada karşılaştıkları %22.2 oranındaki komplikasyonların genişleticinin ekspozisyonundan, enfeksiyondan ve genişleticinin kötü fonksiyonlarından kaynaklı olduğunu belirtmişlerdir. Habermeth ve ark. [89] çalışmalarında kendiliğinden şişen ozmotik doku genişleticileri çocuk hastalarda test etmişlerdir. Çalışmada yanık izleri, saçkıran, nevüs ve ayak deformasyonu tedavileri için 30 çocuk hastada 53 doku genişletici kullanılmış ve genişleticilerin 6 haftada tahmin edilen hacme ulaştığı belirtilmiştir. Enfeksiyon oluşumu %3.8 ve karşılaşılan diğer küçük komplikasyonlar %11.4 olarak rapor edilmiş ve bu problemler kontrol altına alınmıştır. Elde ettikleri verilere dayanarak, kendiliğinden şişen genişleticilerin klinik uygulamada güvenli malzemeler olduklarını ve plastik, rekonstrüktif ve ortopedik alanlarda kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

### **2.2.3. Doku Genişlemesi Yönteminin Avantajları Ve Dezavantajları**

Yakın zamana kadar doku genişletme yönteminin rekonstrüktif cerrahide kullanılmaya başlamasından önce birçok defekt, renk ve doku uyumu bakımından ideallikten uzak greft veya flepler ile kapatılmaktaydı. Yumuşak doku genişlemesi sağlamada kullanılan bu yöntemlerin bazı dezavantajları vardır [75, 87]. Bunlar;

- \* Flep güvenilirliğinin her zaman tam olmaması,
- \* Defektli bölgeye taşıma sorunu,
- \* Verici bölge problemi,
- \* Her zaman yeterli ve uygun doku elde edilememesi,
- \* Greftlerde renk ve doku uyum sorunu yaşanmasıdır.

Yukarıda belirtilen problemler dikkate alındığında, doku genişletme yönteminin diğer tedavi yöntemlerine göre üstünlüğü ve önemi açıkça görülmektedir. Bu yöntemin avantajları [90];

- \* Cerrahi işlemin basit olması,

- \* Renk, doku benzerliği ve duyu bakımından mükemmele yakın eşleşme sağlanması,
- \* Donörden gelebilecek hastalık riskinin olmaması,
- \* İyi kanlanan güvenilir flepler sağlaması,
- \* Minimal yara izi,
- \* Azalmış operasyon süresi, azalmış iyileşme sürecidir.

Fakat doku genişletme yönteminin dezavantajlarından biri, cildin genişleyip ek derinin büyümesi için gerekli zamanın uzunluğudur. Uygulanacak alana bağlı olarak, doku genişlemesi konvansiyonel teknikle üç veya dört aya kadar uzayabilmektedir. Bu süreç içinde, genişletici genişleyerek meme rekonstrüksiyonunda istenen fakat diğer pek çok durumda istenmeyen bir görüntü oluşturan şişlik yaratmaktadır. Bundan başka, bu yöntemde balonun şişirilmesi için cerraha tekrarlanan ziyaretler gereklidir. Hidrojel yapısındaki doku genişleticiler için ise dezavantajlar neredeyse yok denecek kadar azdır. Genişleme süresi çok kısa sürelere indirgenebilmekte ve şişirme işlemi için düzenli doktor kontrolüne gerek kalmamaktadır [91]. Komplikasyonlar ise implante edilen yabancı cisimlerin şişirilmesinin doğasında olduğundan, doku genişlemesi yönteminin kullanılacağı bir kişi komplikasyonlara hazırlıklı olmalıdır. Komplikasyon oranları, aynı dokuda art arda gerçekteştirilen genişlemeler ile artmaktadır [76].

#### **2.2.4. Doku Genişlemesinin Kullanım Alanları**

İnsan dokusunun genişleyebilme yeteneği fark edildiğinden beri bu olgu sıklıkla kullanılmaya başlamıştır. Literatürde başlangıçta kulak rekonstrüksiyonu için tarif edilmiş olan doku genişlemesi tekniği, daha sonraları birçok klinik problem için bir tedavi haline gelmiştir. Vücutta genişletilebilecek bir dokunun bulunduğu her alanda, örneğin deri, kas, bağ doku ve sinirlerde doku genişleticiler kullanılabilir [76, 91]. Doku genişleticiler vücudun bazı bölgelerine uygulandığında ve belirli aralıklarla şişirildiğinde uygulandığı bölgedeki derinin genişlemesine ve bu derinin başka alanlarda kullanılmasına izin verir. Kullanılacak doku genişleticinin şekli ve boyutu, defektin ve çevresindeki sağlıklı derinin durumuna göre belirlenmektedir.

Doku genişletme yöntemi, plastik cerrahi uygulamalarında en çok kullanılan yöntemlerden biridir [77]. Çok geniş bir uygulama alanı olan bu teknik;

- \* Meme rekonstrüksiyonunda,
- \* Baş, boyun, gövde defektlerinde,
- \* Yanık tedavilerinde
- \* Kellik problemlerinde,
- \* Yara izlerinin düzeltilmesinde ve
- \* İntraoral uygulamalarda kullanılmaktadır [75].

Uzun yıllardır kullanılan bu teknikle ilgili yöntemler oldukça geliştirilmiştir. Saçlı derideki kayıplar, göğüs bölgesindeki doku eksiklikleri; vücutta, boyunda, kol ve bacaklarda olmak üzere vücudun çok çeşitli alanlarında doku genişleticiler kullanılmaktadır [92]. Ağız, yüz ve çene cerrahisinde de yumuşak doku genişleticiler sıklıkla kullanılmaktadır. Yumuşak doku genişletme, konvansiyonel teknikle, ağız mukozasında ilk defa 1986'da Lew ve ark. Tarafından alveol kemik ogmentasyonu öncesinde, diş eti miktarını artırmak amacıyla kullanılmıştır [76]. Wysocki ve ark. [93] yaptıkları çalışmada 12 mm x 4 mm ebatındaki Osmed® doku genişleticileri tavşanlardaki damak yarıklarının onarılması amacıyla kullanmışlardır. Genişleticiyi 2 gün sonra çıkarmışlardır. Dokuda herhangi bir hasarla karşılaşmamışlardır. Wiese ve ark. [94] doğuştan gözsüz olan bir çocukta, 8 mm çapında lens tipindeki kendiliğinden şişen polimer doku genişleticiyi kullanmışlar ve herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadan göz kapağını oluşturabilmişlerdir. Lasheen [95] yaptığı çalışmada, üst ekstremitte oluşan yanığın tedavisi için şişirilebilir balon genişletici kullanarak yumuşak doku genişlemesi sağlamıştır. Awad [96], 30 çocuk hastada, yüz ve kafa derisindeki yanık izleri ve ben tedavisi için doku genişleticileri kullanmıştır.



### 3. DENEYSEL ÇALIŞMA

Bu bölümde, sunulan tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen deneysel çalışmalar ile ilgili ayrıntılı bilgiler verilmiştir. İlk olarak çalışmada kullanılan kimyasal malzemeler özetlenmiştir. İkinci bölümde, doku genişletme amacıyla kullanılacak hidrojel sistemlerinin sentez yöntemleri ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Üçüncü bölümde, hidrojellerin şişme hızının kontrol altına alınması ile ilgili yapılan kaplama ve kılıflama çalışmalarından bahsedilmiştir. Son bölümde ise, jellerin karakterizasyonu amacıyla yürütülen çalışmalara yer verilmiştir.

#### 3.1. Kimyasal Maddeler

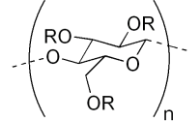
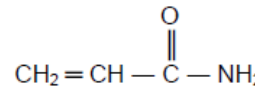
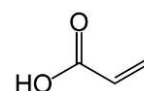
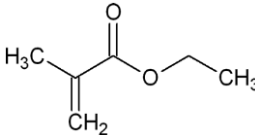
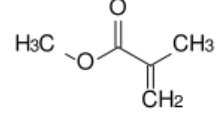
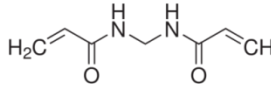
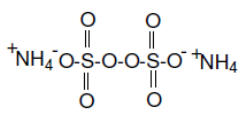
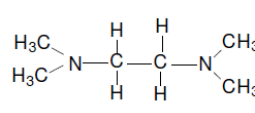
Tez çalışması kapsamında geliştirilen doku genişletici hidrojellerin sentezinde monomer olarak kullanılan karboksimetil selüloz (CMC), akrilamid (AAm, %99) ve 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) Sigma firmasından, akrilik asit (AAc) Acros Organics firmasından, metil metakrilat (MMA) BDH firmasından temin edilmiş ve bu monomerler kullanılarak değişik kopolimer bileşimlerinde hidrojel sistemleri sentezlenmiştir. Çapraz bağlayıcı ajan olarak kullanılan N,N'-metilenbisakrilamid (BIS) Sigma firmasından ve polimerizasyon başlatıcı çifti olarak kullanılan amonyum persülfat (APS) A.C.S firmasından, N,N,N',N'-tetrametilendiamin ise (TEMED) Sigma firmasından temin edilmiştir. Sentezlerde çözücü olarak saf su kullanılmıştır. Tüm kimyasal maddeler herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmaksızın kullanılmıştır. Sentezde kullanılan malzemelerin kimyasal yapıları ve kullanım gerekçeleri Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Hidrojeller ile yapılan tüm şişme deneylerinde, şişme ortamı olarak fosfat tampon çözeltisi (PBS tabletleri, pH=7.4, Sigma-Aldrich) kullanılmıştır. Bir tabletin 200 mL saf suda çözülmesiyle pH=7.4 olan fosfat tampon çözeltisi elde edilmiştir.

Doku genişletici olarak kullanılmak üzere sentezlenen hidrojellerin şişme hızının kontrol altına alınması amacıyla yapılan kaplama çalışmalarında kullanılan Pluronik, jelatin (tip A) ve jelatin için çapraz bağlayıcı glutraldehit Sigma firmasından temin edilmiştir. Yine çalışmada kullanılan silikon kılıflar, "Tuncel Silikon" (Ostim, Ankara) firması tarafından üretilmiştir. Silikon kılıfın yapımında

medikal kalitede silikon kullanılmıştır. Kılıf üzerindeki deliğin kapatılmasında kullanılan polikaprolakton (PCL, Molekül ağırlığı: 80.000g/g-mol) Aldrich firmasından satın alınmıştır. Ticari ürün olan Osmed® ise Ilmenau (Almanya) firmasından temin edilmiştir.

Çizelge 3.1: Hidrojel sentezinde kullanılan kimyasallar, kapalı/açık formülleri ve kullanım gerekçeleri

Kimyasalın Adı	Molekül ağırlığı (g/mol)	Kapalı Formülü	Açık Formülü	Kullanım Gerekçesi
<i>Karboksimetil selüloz (CMC)</i>	21000-500000	$C_6H_9OCH_2COO$	 R = H or $CH_2CO_2H$	Monomer
<i>Akrilamid (AAM)</i>	71.08	$C_3H_5NO$		Monomer
<i>Akrilik asit (AAc)</i>	72.06	$C_3H_4O_2$		Monomer
<i>2-hidroksietil metakrilat (HEMA)</i>	130.14	$C_6H_{10}O_3$		Monomer
<i>Metil metakrilat (MMA)</i>	100.12	$C_5H_8O_2$		Monomer
<i>N,N'-metilenbisakrilamid (BIS)</i>	154.20	$C_7H_{10}N_2O_2$		Çapraz bağlayıcı
<i>Amonyum persülfat (APS)</i>	228.20	$(NH_4)_2S_2O_8$		Başlatıcı
<i>N,N,N',N'-tetrametilendiamin (TEMED)</i>	116.20	$C_6H_{16}N_2$		Başlatıcı katalizörü

Hücre kültür çalışmalarında kullanılan *Dulbecco's Modified Eagles Medium* (DMEM) ve fetal sığır serum (FBS) Lonza (İsviçre) firmasından, tripsin-EDTA

(0.01% tripsin/10 mM EDTA) çözeltisi ise Hyclone (A.B.D) firmasından temin edilmiştir. Hücrelerin canlılık ve metabolik aktivitelerinin takibinde kullanılan 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-difeniltetrazolyum bromür (MTT) Sigma-Aldrich (Almanya) firmasından, kristal viyole ise BDH (İngiltere) firmasından satın alınmıştır.

### 3.2. Hidrojel Sentezi

Sunulan tez çalışması kapsamında, 4 farklı doku genişletici hidrojel sistemi, serbest radikalik zincir polimerizasyonu ve çapraz bağlanma reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Bunlar; p(HEMA-ko-CMC), p(AAm-ko-AAc), p(AAm-ko-HEMA) ve p(AAm-HEMA-MMA) hidrojelleridir. Sentez aşamasının ardından, en iyi özelliklere sahip hidrojel sistemi ile, şişme hızının yavaşlatılması ve kontrol altına alınması için çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Aşağıda söz konusu hidrojellerin sentezi hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir.

#### 3.2.1. p(HEMA-ko-CMC) Hidrojellerinin Sentezi

Poli(2-hidroksietil metakrilat-ko-karboksimetil selüloz) [p(HEMA-ko-CMC)] hidrojelleri, sabit HEMA miktarında ve toplam monomerin kütlece %5'i ve %10'u olacak şekilde iki farklı CMC katkısıyla sentezlenmişlerdir. Bu hidrojellerin sentez reçeteleri Çizelge 3.2'de verilmiştir.

Çizelge 3.2: p(HEMA-ko-CMC) hidrojellerinin sentez reçeteleri

Hidrojel türü	p(HEMA-ko-CMC) <sub>1</sub>	p(HEMA-ko-CMC) <sub>2</sub>
<b>Monomer</b>	750 µL HEMA 2.68 mL (%3 w/v CMC)	750 µL HEMA 1.30 mL (%3 w/v CMC)
<b>Çapraz Bağlayıcı</b>	150 µL (%2.5 w/v BIS)	150 µL (%2.5 w/v BIS)
<b>Başlatıcı</b>	50 µL (%20 w/v APS)	50 µL (%20 w/v APS)
<b>Başlatıcı Katalizleyici</b>	50 µL (%20 w/v TEMED)	50 µL (%20 w/v TEMED)

Öncelikle, CMC distile su içerisinde manyetik karıştırıcıda (Velph, İtalya) çözülmüştür. Diğer taraftan, HEMA monomeri sabit miktarda (750 µL) alınarak Pyrex® cam test tüpüne konulmuştur. Ardından, karboksimetil selülozun hazırlanan sulu çözeltisinden Çizelge 3.2'de belirtilen miktarda alınarak cam tüp içerisine eklenmiş ve karıştırılmıştır. Bu karışım içerisine, çapraz bağlayıcı ajan,

başlatıcı ve başlatıcı katalizleyici eklenerek, tüpün ağzı Parafilm ile kapatılmış ve tüp karıştırıcıda (Heidolph, Almanya) karıştırılmıştır. Polimerizasyon reaksiyonu 63°C'de 15 dakika boyunca devam etmiştir. Polimerizasyon sonrasında silindirik çubuk formundaki hidrojel, cam tüpün kırılmasıyla tüpten çıkarılmışlardır. Ardından hidrojel, reaksiyona girmeyen monomerlerin ve diğer bileşenlerin uzaklaştırılması için saf suda şişirilerek yıkama işlemine tabi tutulmuşlardır. Yıkanmış hidrojel vakum etüvünde (Lindberg/Blue, USA) kurutularak sabit tartıma getirilmişlerdir.

### 3.2.2. p(AAm-ko-AAc) Hidrojellerinin Sentezi

Poli(akrilamid-ko-akrilik asit) [p(AAm-ko-AAc)] hidrojel, AAm/AAc mol oranı 4/1 ve 9/1 olacak şekilde iki farklı bileşimde sentezlenmişlerdir. Bu hidrojel, sentez reçeteleri Çizelge 3.3'de verilmiştir.

Çizelge 3.3: p(AAm-ko-AAc) hidrojel, sentez reçeteleri

Hidrojel türü	p(AAm-ko-AAc) <sub>1</sub>	p(AAm-ko-AAc) <sub>2</sub>
<b>Monomer</b>	0.568 g AAm (%80) 0.137 mL AAc (%20)	0.639 g AAm 0.068 mL AAc
<b>Su</b>	10 mL	10 mL
<b>Çapraz Bağlayıcı</b>	0.0077 g BIS	0.0077 g BIS
<b>Başlatıcı</b>	0.002 g APS	0.002 g APS
<b>Başlatıcı Katalizleyici</b>	10 µL TEMED	10 µL TEMED

p(AAm-ko-AAc) hidrojel, sentezi için ilk olarak, AAm monomeri (0.568 g) cam tüp içerisine alınmış ve 10 mL su içerisinde çözülmüştür. Ardından AAc de (0.137 mL) bu tüp içerisine konularak karıştırılmıştır. Bu karışım içerisine, çapraz bağlayıcı ajan, başlatıcı ve başlatıcı katalizleyici eklenmiş ve tüpün ağzı Parafilm ile kapatılarak tüp karıştırıcıda karıştırılmıştır. Polimerizasyon 60°C sıcaklıkta ve su banyosu (Memmert, Almanya) içerisinde, tüpün üzerinden kısa süreli N<sub>2</sub> gazı geçirilmesiyle yarım saat boyunca devam ettirilmiştir. Polimerizasyon sonrasında silindirik çubuk formundaki hidrojel, cam tüpün kırılmasıyla tüpten çıkarılmışlardır. Ardından hidrojel, reaksiyona girmeyen monomerlerin ve diğer bileşenlerin uzaklaştırılması için saf suda şişirilerek

yıkama işlemine tabi tutulmuşlardır. Yıkanmış hidrojeller vakum etüvünde kurutularak sabit tartıma getirilmişlerdir.

### 3.2.3. p(AAm-ko-HEMA) ve p(AAm-HEMA-MMA) Hidrojellerinin Sentezi

Poli(akrilamid-ko-2-hidroksietil metakrilat) [p(AAm-ko-HEMA)] hidrojelleri AAm/HEMA (%) mol oranı 94.5/5.5, 81/19 ve 68/32 olacak şekilde; poli(akrilamid-2-hidroksietil metakrilat-metil metakrilat) [p(AAm-HEMA-MMA)] hidrojelleri ise AAm/HEMA/MMA (%) mol oranları 80.0/9.3/10.7, 72.2/8.4/19.4, 60.3/7.6/32.1 olacak şekilde sentezlenmiştir. Sentezlerde çapraz bağlayıcı [0.11 mL (50 mg/mL BIS)], başlatıcı [0.11 mL (50 mg/mL APS)] ve başlatıcı katalizleyici [0.11 mL (50 mg/1.5 mL TEMED)] miktarları sabit tutulmuştur. Hidrojellerin şişme kapasitesinin artırılması amacıyla, çapraz bağlayıcı miktarının azaltıldığı bir grup hidrojel (p(AAm-ko-HEMA)-açb) daha sentezlenmiştir. Bu hidrojellerde farklı olarak çapraz bağlayıcı miktarı azaltılarak [0.055 mL (50 mg/mL BIS)] kullanılmıştır. Sentez reçeteleri Çizelge 3.4'de verilmiştir. Polimerizasyon 6 mm x 150 mm boyutlarındaki cam tüplerde gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 3.4: p(AAm-ko-HEMA) ve p(AAm-HEMA-MMA) hidrojellerinin sentez reçeteleri

Hidrojel türü	Monomer	Çapraz bağlayıcı, BIS (50 mg/mL)	Başlatıcı, APS (50 mg/mL)	Başlatıcı Katalizleyici, TEMED (50 mg/1.5 mL)
p(AAm-ko-HEMA) 1	1.0 g AAm 0.1 mL HEMA	0.110 mL	0.110 mL	0.110 mL
p(AAm-ko-HEMA) 2	0.5 g AAm 0.2 mL HEMA	0.110 mL	0.110 mL	0.110 mL
p(AAm-ko-HEMA) 3	0.5 g AAm 0.4 mL HEMA	0.110 mL	0.110 mL	0.110 mL
p(AAm-ko-HEMA)-açb	1.0 g AAm 0.1 mL HEMA	0.055 mL	0.110 mL	0.110 mL
p(AAm-HEMA-MMA)1	0.5 g AAm 0.1 mL HEMA 0.1 mL MMA	0.110 mL	0.110 mL	0.110 mL
p(AAm-HEMA-MMA)2	0.5 g AAm 0.1 mL HEMA 0.2 mL MMA	0.110 mL	0.110 mL	0.110 mL

---

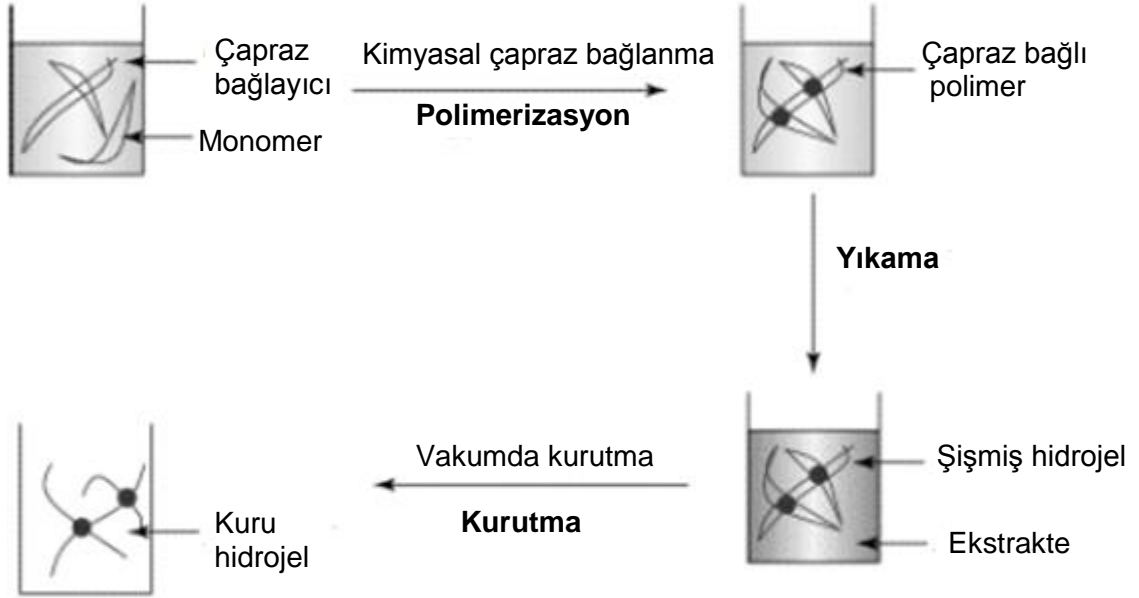
p(AAm-HEMA-MMA) <sub>3</sub>	0.5 g AAm 0.1 mL HEMA 0.4 mL MMA	0.110 mL	0.110 mL	0.110 mL
------------------------------	--	----------	----------	----------

---

İlk olarak, AAm cam test tüpüne alınmış ve distile suda karıştırılarak çözüldükten sonra üzerine HEMA monomeri eklenerek tekrar karıştırılmıştır. Ardından, bu karışım içerisine çapraz bağlayıcı ajan, başlatıcı ve başlatıcı katalizleyici eklenerek, tüpün ağzı Parafilm ile kapatılmış ve tüp karıştırıcıda karıştırılmıştır. Polimerizasyon reaksiyonu oda sıcaklığında gerçekleştirilmiş ve reaksiyonun yarım saat boyunca devam etmesine izin verilmiştir. Reaksiyon süresi sonunda cam tüp dikkatlice kırılarak silindirik çubuk halindeki jeller çıkarılmıştır. Silindirik jel örnekleri bistrü yardımıyla dilimlenerek (12 mm uzunluğunda) uniform jeller elde edilmiştir. Sentezlenen hidrojel saf su ile yapılarındaki reaksiyona girmeyen monomerlerin ve diğer bileşenlerin uzaklaştırılması amacıyla yıkama işlemine tabii tutulmuştur. Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi (HPLC) cihazı (Dionex, Almanya) kullanılarak iki haftalık süreçte monomer salımı takip edilmiş ve elde edilen sonuçlara göre optimum yıkama süresi belirlenmiştir. Örneklerin HPLC ile analizi şu koşullar altında gerçekleştirilmiştir:

- ❖ Kolon: C18
- ❖ Mobil faz: %70 metanol/su
- ❖ Akış hızı: 0.7 mL/dak
- ❖ Ölçüm dalga boyu: 220 nm
- ❖ Enjeksiyon: 20 µL

Ardından, yıkanan hidrojel örneklerin kurutulması için uygun yöntem seçimine karar verilmiştir. Yıkanan hidrojel örnekleri dondurarak-kurutma (Christ, Almanya) ve vakumda kurutma (Lindberg/Blue, USA) yöntemleri ile kurutularak yapıları karşılaştırılmış ve kurutma yöntemi seçimine karar verilmiştir. Kurumuş silindirik jeller bisturi ile dilimlenerek 3 mm çap ve 10 mm kalınlığa sahip jeller elde edilmiştir. Çalışma kapsamında izlenen hidrojel sentezinin aşamaları Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Hidrojel sentez aşamaları

### 3.3. Şişme Hızının Kontrol Altına Alınması ile İlgili Çalışmalar

Hidrojellerin hızlı şişmesi avantaj iken, bazı durumlarda şişme hızının kontrol altına alınması gereklidir. Doku genişletme yönteminde hızlı şişme beraberinde bazı dezavantajlar getirmektedir. Bu çalışmada, hidrojellerin şişme kinetiği ve sentez sonrası mekanik dayanımları göz önüne alındığında, en iyi özelliklere sahip hidrojinin p(AAm-ko-HEMA) hidrojelleri olduğu görülmüştür. Dolayısıyla, şişme hızını yavaşlatmak için kaplama ve kılıflama çalışmaları yalnızca bu hidrojeller kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Aşağıda bu çalışmalar hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir.

#### 3.3.1. Hidrojellerin Kaplanması

Hidrojellerin yüzeyinin kaplanarak su ile temasının geciktirilmesi için yapılan kaplama çalışmaları aşağıda anlatılmıştır.

##### 3.3.1.1. Pluronik Asit ile Kaplama

Hidrojellerin kaplanması için %20, %10, %5 ve % 2 konsantrasyonlarında Pluronik asit çözeltisi hazırlanmıştır. Bunun için, 2.0, 1.0, 0.5 ve 0.2 g Pluronik asit 10 mL etanolde çözülmüştür. Hazırlanan hidrojel örnekleri çözelti içerisine daldırılmış ve yüzeylerinin kaplanması için burada 1 gün bekletilmiştir. Ardından, örnekler vakum etüvünde 2-3 saat kurutulmuş ve tekrar aynı çözeltiler içerisine daldırılarak çözeltide 1 gün daha bekletilmişlerdir. Ardından hidrojeller bu çözeltiden çıkarılıp 2-3 saat kurumaya bırakılmışlardır. Böylece hidrojellerin yüzeyinin homojen bir şekilde kaplanması sağlanmıştır. Kaplanmış hidrojeller ile şişme çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

### **3.3.1.2. Çapraz Bağlı Jelatin Çözeltisi ile Kaplama**

Kaplama çalışmaları için, %5 ve %10'luk jelatin çözeltileri hazırlanmıştır. Bunun için 0.5 g ve 1.0 g jelatin 10 mL suda manyetik karıştırıcı kullanılarak çözülmüştür. Diğer yandan, jelatinin çapraz bağlanması için %2.5'lik gluteraldehit çözeltisi hazırlanmıştır. Daha önceden hazırlanmış jelatin çözeltilerine kütlece %1'i olacak şekilde gluteraldehit çözeltisinden eklenerek karıştırılmıştır. Ardından hidrojel örnekleri bu çözelti içerisine birkaç dakika daldırılıp, 37°C'de etüvde jelatinin çapraz bağlanması için 1 gün bekletilmiştir. Kaplanan hidrojel örnekleri ile dinamik şişme çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

### **3.3.2. Hidrojellerin Kılıflanması**

Çalışmada, hidrojellerin şişme hızını kontrol altına almak amacıyla silikon bir kılıf kullanılmıştır. Silikon kılıfın yapımında medikal kalitede silikon kullanılarak vücut ortamı ile uyum sağlayacak şekilde üretilmiştir. Silikon kılıflar 25 mm uzunluğa ve 5mm çapa sahiptir. Bu kılıfın içerisine hidrojel konulduktan sonra, ucundaki 5 mm'lik bölümü silikon yapıştırıcı ile yapıştırılmıştır. Son olarak, her bir silikon kılıf üzerinde 0.5 mm çapında delik açılmıştır. Ardından, kılıflanmış hidrojeller ile şişme çalışmaları yürütülmüştür.

### **3.3.3. Kılıf Üzerindeki Deliğin Kapatılması**

Silikon kılıflar hazırlandıktan sonra, yara iyileşmesi dönemindeki (yaklaşık ilk on gün) şişme hızını yavaşlatmak amacıyla, kılıfın üzerindeki delik biyobozunur bir matris ile kapatılmıştır. Bu matris, 5 mm x 5 mm ebatındaki PCL nanofiber matrisden hazırlanmıştır. PCL nanofiber matris silikon kılıf üzerine yapıştırılmıştır.



%12'lik PCL nanofiber matris, dimetil formamid/dikoloro metan (DMF:DCM) (50:50) çözeltisi kullanılarak elektroğirme yöntemi ile sentezlenmiştir. Şırınga iğnesi ile toplaç arasındaki mesafe 35 cm olacak şekilde yerleştirilmiş ve güç kaynağı 22 kV yüksek akıma ayarlanarak, 12 mL/sa akış hızıyla 40 dakika boyunca elektroğirme işlemi gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan PCL nanofiber matrislerin kalınlığının 40-50 mikron arasında olduğu belirlenmiştir.

### 3.4. Hidrojellerin Karakterizasyon Çalışmaları

Çalışma kapsamında p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerin karakteristik özelliklerinin belirlenebilmesi için;

- Şişme çalışmaları,
- SEM analizi,
- FTIR analizi,
- Termal analiz,
- Mekanik dayanım testi ve
- Sitotoksosite çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Karakterizasyon çalışmaları ticari ürün olan Osmed® ile karşılaştırmalı olarak yürütülmüştür.

#### 3.4.1. Şişme Çalışmaları

Dinamik şişme deneyleri, 37°C sabit sıcaklıktaki etüv içerisinde, fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH=7.4) kullanılarak, 3 mm çapında ve 10 mm uzunluğundaki 3 paralel örnek ile yürütülmüştür. Hidrojeller, kuru ağırlıkları kaydedildikten sonra 25 mL PBS içeren beherler içerisine daldırılarak şişme deneyleri başlatılmıştır. Belirli zaman aralıklarında ortamdan alınan hidrojeller, yüzeyleri hafif bir şekilde kurularak tartılmış ve tekrar şişme ortamına konulmuştur. Hidrojellerin şişme değerleri, kuru ağırlık temel alınarak, Eş. 3.1 yardımıyla hesaplanmıştır.

$$\text{Denge su içeriği (EWC)} = \left[ \frac{\text{(dengedeki şişmiş ağırlık)}}{\text{(kuru ağırlık)}} \right] \times 100 \quad (3.1)$$

Her bir hidrojel için zamana karşı % denge su içerikleri grafiğe geçirilmiştir. Hesaplanan denge su içerikleri  $\pm$  standart sapma değerleriyle birlikte gösterilmiştir.

Hidrojeller ile dinamik şişme çalışmaları gerçekleştirildikten sonra, doku genişletici olarak en uygun şişme profili gösteren hidrojel sistemi ile diğer karakterizasyon aşamalarına geçilmiştir. Uygun doku genişletici olduğu düşünülen hidrojel sistemi ile şişmenin tersinir olup olmadığının belirlenebilmesi için tekrarlı şişme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bunun için hidrojeller şişirilmiş ve denge şişme değerine ulaştıktan sonra kurutulmuştur. Kurutulan hidrojel sabit tartıma geldikten sonra tekrardan şişme ortamına bırakılmıştır. Bu işlem aynı hidrojel örneği üzerinden ardarda 3 kez tekrarlanmış ve her bir denge şişme değeri grafiğe geçirilerek yorumlanmıştır.

#### **3.4.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) İle Morfolojik Analiz**

Çalışma kapsamında hazırlanan polimerik hidrojellerin, silikon kılıfın ve kılıf üzerindeki deliğin kapatıldığı PCL matrisin yüzey yapısı taramalı elektron mikroskobu (Zeiss Evo 50, Germany) ile incelenmiştir. Bir bistrü yardımıyla alınan hidrojel kesitleri, silikon kılıf ve PCL matris vakum ortamında altın-palladyum ile kaplandıktan sonra yüzey morfolojileri SEM fotoğrafları ile incelenmiştir.

#### **3.4.3. FTIR Analizi**

Sentezlenen p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin molekül yapısı FTIR (Fourier Transform Infrared) spektrofotometresi (Thermo Scientific, Nicolet 6700, ABD) ile 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  dalga boyu aralığında incelenmiştir.

#### **3.4.4. Termal Analiz**

Hidrojellerin termal davranışı, termogravimetrik analizör (TGA/DTA 6300, SII EXSTAR 6000, ABD) kullanılarak 25-600°C sıcaklık aralığında,  $\text{N}_2$  atmosferinde 10°C/dak ısıtma hızı ile incelenmiştir.

#### **3.4.5. Mekanik Dayanım Testi**

Çalışmada kullanılan hidrojellerin mekanik dayanımı, mekanik test cihazı (Zwick/Roell Z250, Almanya) ile hidrojellere sıkıştırma testi uygulanarak belirlenmiştir. Silikon kılıflara ise çekme testi uygulanmıştır. Sıkıştırma testi (basma testi), şişmiş formdaki hidrojellere (7 mm çap, 9 mm uzunluk) oda sıcaklığında 2 mm/dak hızla yük uygulanmasıyla, çekme testi ise silikon kılıflara 5 mm/dak çekme hızı uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir. Mekanik test sonucu, malzemenin

gerilim-gerinim eğrileri elde edilmiş ve eğrilerin doğrusal bölgesindeki eğim yardımıyla elastik modül değerleri hesaplanmıştır.

#### **3.4.6. Sitotoksosite Testi**

Sunulan çalışmada hazırlanan doku genişletici hidrojellerin insan vücuduyla olan uyumunun belirlenebilmesi için hem hidrojellere, hem de hidrojellerin birlikte kullanıldığı silikon kılıflara sitotoksosite testi uygulanmıştır. Sitotoksosite testi ISO 10993/ EN 30993 standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Yöntem olarak “ekstrat yöntemi (elution)” ve “direkt temas yöntemi” kullanılmıştır. Sitotoksosite çalışmalarında kullanılacak hidrojellerin ve silikon kılıfın sterilizasyon işlemi, 30 dak %70’lik etanol içerisinde ve ardından 15 dak UV ışığı altında gerçekleştirilmiştir.

Ekstrakt testinde, daha önceden sterillenmiş hidrojeller ve silikon kılıf, 20 mL DMEM ile hazırlanan besi ortamı içerisine konulmuş ve 37°C’de 24 saat süreyle bekletilmiştir. Testlerde bu ortamdan alınan ekstraktlar kullanılmıştır. Kültür kaplarına L929 fare fibroblast hücre hatlarının ekimi gerçekleştirilmiştir. 3-(4, 5-dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) testi için, %10 FBS içeren DMEM besi ortamı içerisinde  $1 \times 10^5$  hücre/mL konsantrasyonunda hazırlanan hücre süspansiyonundan 1’er mL alınarak, 24 gözlü ve 35 mm çaplı Petri kaplarına aktarılmıştır. Hücrelerin ekimi gerçekleştirildikten 24 saat sonra üzerlerindeki ortam belli oranlarda uzaklaştırılarak (1:1, 1:2 ve 1:4 oranlarında) yerine aynı oranda ekstrakt eklenmiştir. Kontrol olarak ekstrakt içermeyen besi ortamı kullanılmıştır. 24 saat, 48 saat ve 72 saat sonunda hücreler morfolojik olarak incelenmiş ve mitokondriyal aktivitelerine bakılmıştır. Morfolojik inceleme kristal viyole yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Hücrelere ait görüntüler invert mikroskop (Olympus IX71, Japonya) altında dijital kamera (Olympus C-4000) ile alınmıştır.

Direkt kontakt yönteminde ise; hidrojellerin ve silikon kılıfın yukarıda anlatılan şekilde sterilizasyonu gerçekleştirilmiştir. Hücreler  $1 \times 10^5$  hücre/mL konsantrasyonunda 35 mm’lik kültür kaplarına ekilerek, tek tabaka (mono-layer) oluşturması için 1 gün boyunca bekletilmiştir. Daha sonra sterillenen hidrojel ve silikon kılıf, kültür kaplarının yüzey alanının 1/10 ‘unu kaplayacak şekilde mono-layer hücreler ile doğrudan etkileştirilmiştir. Üç gün boyunca morfolojik inceleme

kristal viyole boyaması ile, hücre üremesi ise MTT analizi ile takip edilmiştir.

L929 fare fibroblast hücre hatlarının üreme davranışları MTT analizi ile tayin edilmiştir. Canlı hücrelerin mitokondrisi tetrazolyum bileşenini indirgeyerek formazan kristallerine dönüştürmektedir. Testte kristallerin çözünmesiyle ortaya çıkan mor renkli çözeltinin absorbans değeri belirlenmektedir. Elde edilen bu absorbans değeri, üremesini devam ettiren canlı hücre miktarı ile doğru orantılıdır. MTT analizi için öncelikle hidrojeller ve silikon kılıfların üzerindeki kültür ortamı uzaklaştırılmıştır. Daha sonra her bir göze 600 µL serumsuz besi ortamı ve 60 µL MTT çözeltisi (2.5 mg/mL PBS) eklenerek hücreler 37°C'deki etüvde 3 saat boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon sürecinden sonra, doku iskeleleri üzerindeki ortam uzaklaştırılmış ve hidrojeller başka bir 24 gözlü kültür kabına aktarılmıştır. Her bir göze 400 µL dimetil sülfoksit (DMSO) eklenerek oluşan formazan kristallerinin çözünmesi sağlanmıştır. Optik yoğunluk, elde edilen çözeltiden 200 µL alınarak, 690 nm referans olmak üzere 540 nm'de mikroplate okuyucu (Asys UVM 340, Avusturya) ile spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

## 4. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞILMASI

Bu bölümde doku genişletme amaçlı kullanılacak hidrojel sistemlerinin sentezlenmesi ve karakterizasyon çalışmaları ile ilgili olarak gerçekleştirilen deneysel çalışmaların sonuçları sunulmuş ve bulgular üzerinde gerekli tartışmalar yapılmıştır. Deneysel sonuçlar, hidrojel sistemlerinin sentezi, şişme hızının yavaşlatılması ile ilgili çalışmalar, dinamik şişme çalışmaları ve şişme kinetiğinin matematiksel analizi, SEM analizi, yapısal ve termal özelliklerinin belirlenebilmesi için FTIR ve TGA ile gerçekleştirilmiş karakterizasyon çalışmaları ile sitotoksitesite çalışmaları olmak üzere dört ana başlık altında açıklanmıştır.

### 4.1. Doku Genişletici Hidrojellerin Sentezi

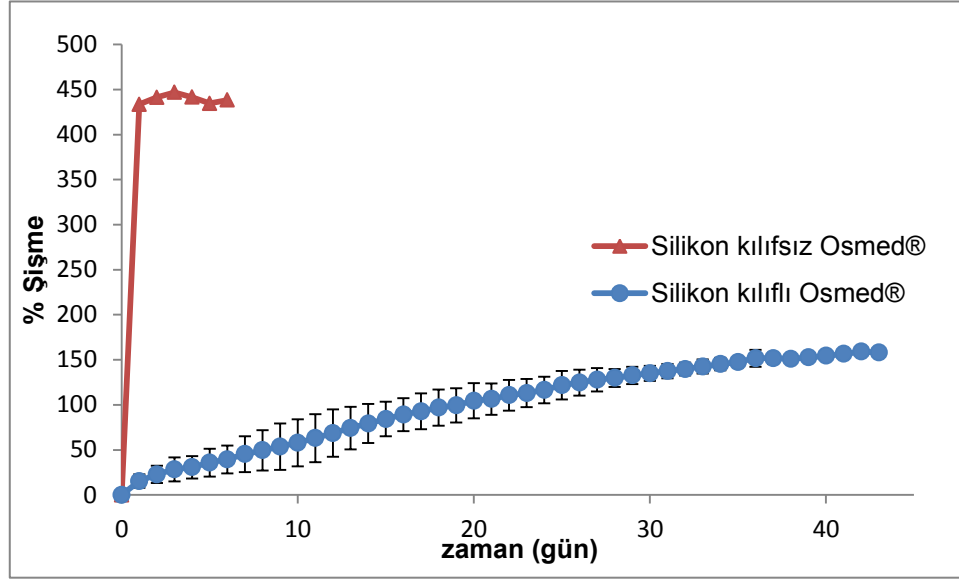
Sunulan çalışmada, öncelikle doku genişletme amaçlı olarak kullanılan ticari hidrojel sisteme (Osmed®) alternatif olacak ve onun dezavantajlarını minimize edecek yeni hidrojel sistemlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen hidrojel sistemleri ile dinamik şişme çalışmaları gerçekleştirilmiş, en uygun şişme profili gösteren hidrojel sistemi ile diğer karakterizasyon çalışmaları yürütülmüştür. Bu sistemlerin tümünde hidrojeller serbest radikal zincir polimerizasyonu ile sentezlenmişler ve sentezlerde çapraz bağlayıcı ajan olarak MBAAm ve polimerizasyon başlatıcı çifti olarak APS ve TEMED kullanılmıştır. Sentezlere yönelik sonuçlara geçmeden önce aşağıda hidrojel yapıların seçim nedenlerini açıklayacak bilgilere yer verilmiştir.

#### 4.1.1. Ticari Doku Genişletici Hidrojel (Osmed®): Sentezi, Karakteristik Özellikleri ve Dezavantajları

Ağız, yüz ve çene cerrahisinde kullanılan, doku altına yerleştirildikten belli bir süre içerisinde ozmotik basınç yolu ile şişen polimerik hidrojellerden üretilen ve dünyada klinik kullanımı olan Osmed®; metil metakrilat-N-vinilpirolidon monomerlerinin kopolimerizasyonu ve çapraz bağlanması ile hazırlanmaktadır [83]. Osmed® kullanıldığı bölgeye göre çeşitli şekil ve boyutlarda üretilmektedir. Bu hidrojel doku genişletici, şişme hızını düşürmek amacıyla üzerinde küçük delikler olan silikon bir kılıf içerisine yerleştirilerek kullanılmaktadır. Kullanılacağı yere bağlı olarak kılıf üzerinde değişik özelliklerde delik açılmıştır. Silikon kılıf

sayesinde sıvı absorpsiyonu yavaşlatılarak, daha kontrollü bir şişme hedeflenmektedir.

Tez çalışması kapsamında silikon kılıf üzerinde yaklaşık 0.5 mm çapında delik bulunan, 12 mm uzunluğunda ve 4 mm çapındaki Osmed® hidrojelinin silikon kılıflı ve kılıfsız hali ile dinamik şişme çalışmaları gerçekleştirilmiş ve çalışmaya ait grafikler Şekil 4.1'de verilmiştir.



(a)



(b)

Şekil 4.1. a) Silikon kılıflı ve kılıfsız Osmed®'e ait şişme grafikleri, b) Osmed® hidrojelinin silikon kılıflı, kılıfsız ve silikon kılıflı şişmiş halinin görüntüleri

Şekil 4.15'deki şişme grafikleri incelendiğinde, kılıfsız haliyle Osmed® hidrojelinin denge su içeriğinin yaklaşık % 450 olduğu görülmektedir. Hızlı bir şişme davranışı gösteren hidrojel denge şişme değerine bir günde ulaşmaktadır. Hidrojel suyla temas ettiği andan itibaren yapısına su moleküllerini almakta ve maksimum şişme değerine ulaşmaktadır. Silikon kılıflı Osmed®'in ise şişme hızı çok yavaşlamış ve denge su içeriği azalarak %150 olmuştur. Silikon kılıf hidrojelini genişlemesini engelleyerek şişme kapasitesini ve şişme hızını azaltmıştır.

Her ne kadar eski doku genişleticiler ile karşılaştırıldığında önemli bir aşama kaydetmiş olsa da, Osmed® hidrojelinin klinik kullanımında bazı dezavantajlar meydana gelmektedir. Bunlar;

- Hidrojinin boyutlarının yeterince küçük olmayışı nedeniyle yaşanan uygulama zorluğu,
- Hidrojinin doku altına yerleştirildiği andan itibaren şişmesi ve buradaki dikişlere zarar vermesi ve
- Dengedeki şişme kapasitesinin doku genişletme için yeterli olmayışıdır.

Mevcut hidrojinin yukarıda belirtilen dezavantajlarının giderilmesi için bu çalışmada yeni bir tür hidrojel doku genişletici sentezlenmesi hedeflenmiştir. Geliştirilecek doku genişleticinin aşağıdaki özelliklere sahip olması istenmektedir;

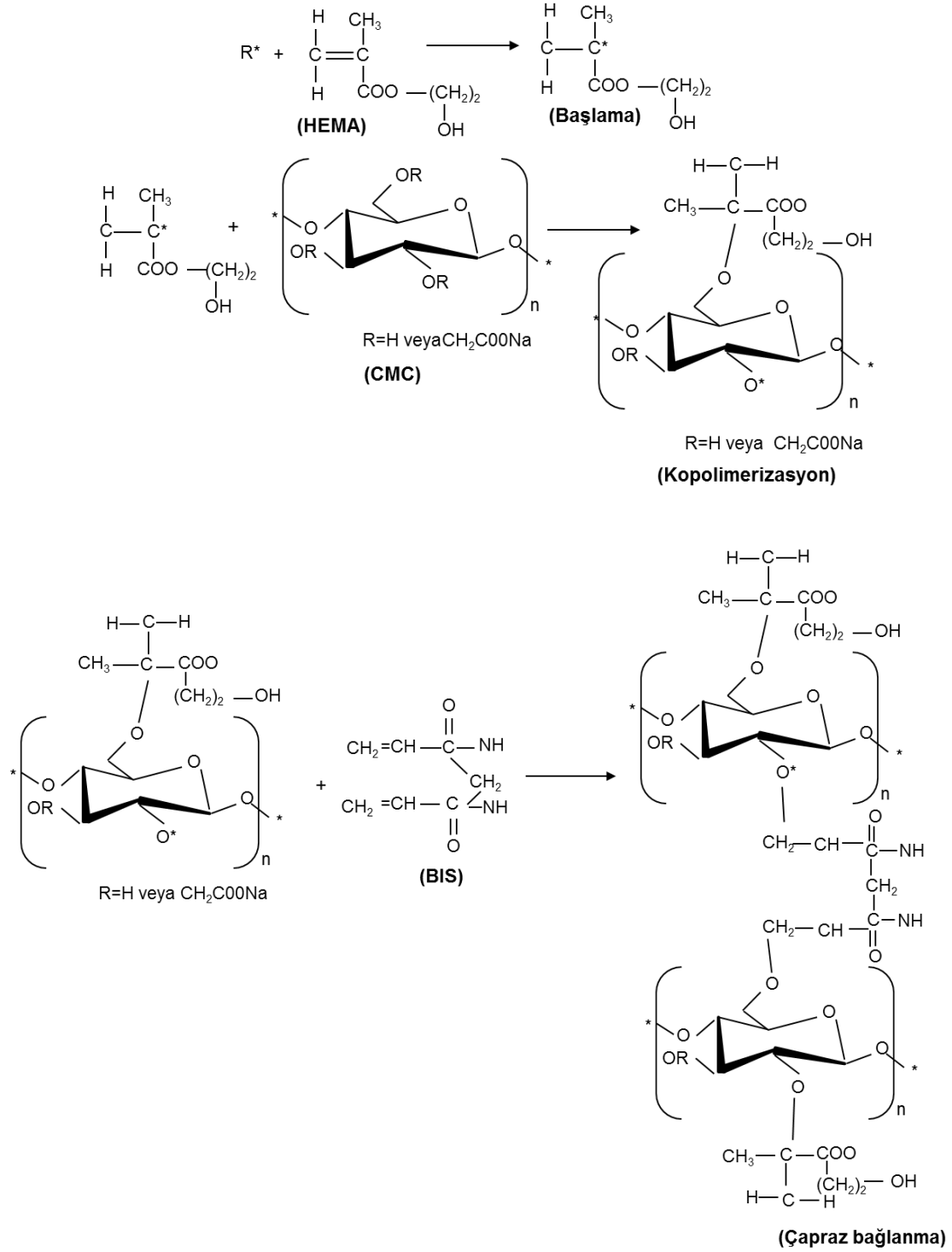
- Boyutlarının 3 mm çapında ve 10 mm uzunluğunda olması,
- Doku altına yerleştirilen hidrojinin yaklaşık ilk 10 günlük süredeki şişme hızının azaltılarak bu süreçteki % denge şişme değerinin <50 olması,
- Silikon kılıflı hidrojinin % denge şişme değerinin >500 olması ve bu değere ulaşma süresinin yaklaşık 1 ay olması ve
- Hidrojinin yerleştirildiği dokuda sitotoksik etkiye yol açmaması.

Yapılan çalışmalar kapsamında yukarıda belirtilen özelliklere sahip hidrojel doku genişletici sistemi üretilmiş ve elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

#### **4.1.2. p(HEMA-ko-CMC) hidrojellerinin sentezi**

Karboksimetil selüloz (CMC) suda çözünebilir bir selüloz türevidir [97]. Selüloz türevleri yüksek sertliğe sahiptirler ve diğer malzemeler ile karıştırıldığında onlara biyobozunur özellik kazandırır [98]. 2- hidroksietil metakrilat (HEMA) ticari olarak önemli bir monomerdır ve biyomedikal alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. HEMA bunların yanı sıra; biyoyumlu ve kimyasal olarak kararlıdır [22]. Çalışmada selüloz türevinden olan karboksimetil selülouzun hidrojel özellikleri üzerindeki etkisini incelemek için p(HEMA-ko-CMC) hidrojelleri, HEMA/CMC oranı kütlece % 95/5 ve 90/10 olacak şekilde, çapraz bağlayıcı MBAAm varlığında sentezlenmiştir. CMC viskoz yapısı nedeniyle %3'lük konsantrasyonda kullanılmıştır. Polimerizasyon 63°C'de gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen hidrojeller elastiklik ve

mekanik dayanım açısından kararlı yapı sergilemişlerdir. Fakat yıkama ve kurutma işlemlerinden sonra yapılan dinamik şişme çalışmaları sonucunda, bu hidrojelilerin şişme özelliklerinin yeterli olmadığı gözlenmiştir ve şişme değerleri Bölüm 4.3.1.1'de tartışılmıştır. Şekil. 4.2.'de p(HEMA-ko-CMC) hidrojelinin sentez reaksiyonu gösterilmiştir.

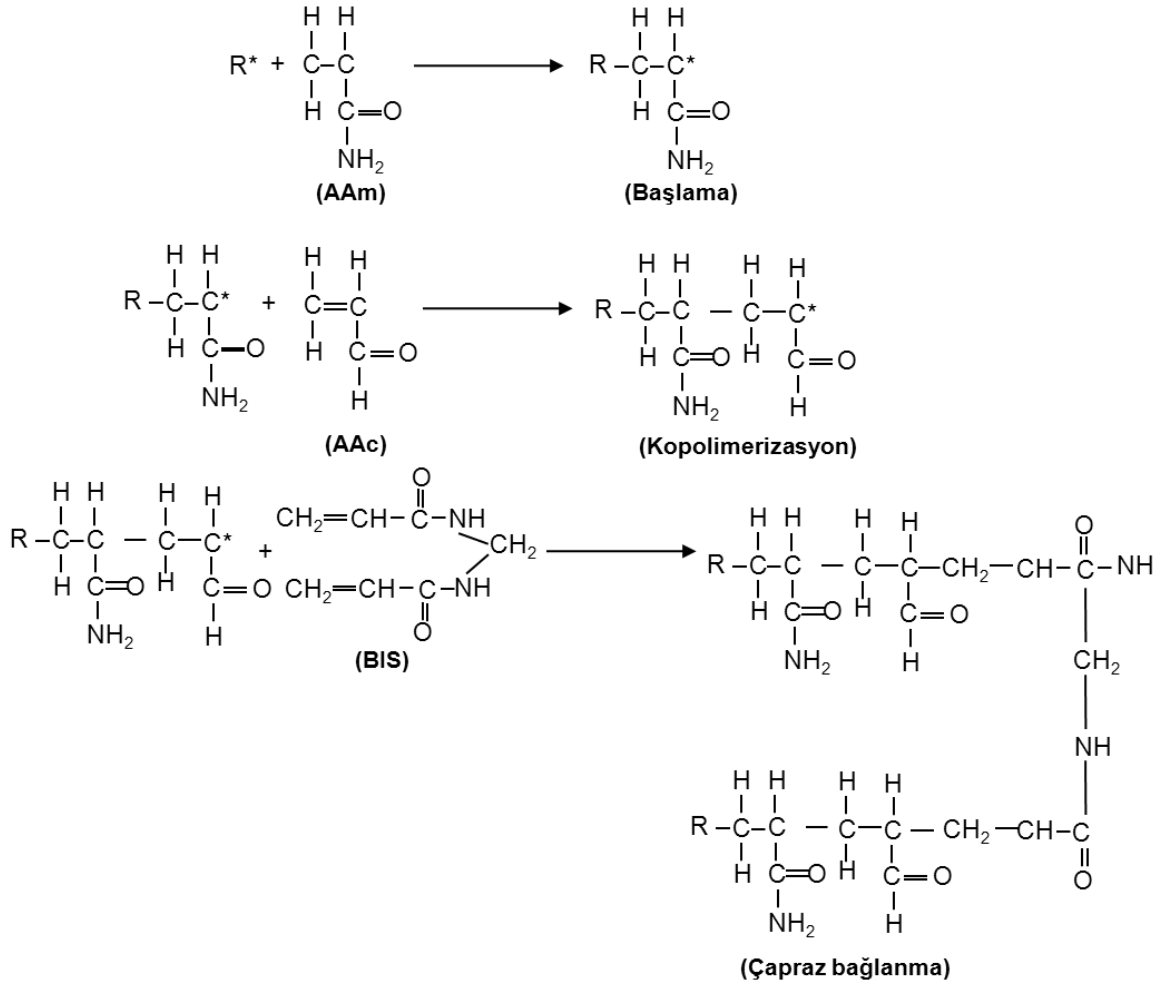


Şekil 4.2. p(HEMA-ko-CMC) hidrojelinin sentez reaksiyonu



#### 4.1.3. p(AAm-ko-AAc) Hidrojellerinin Sentezi

Akrilamid; yüksek miktarlarda suyu absorblayabilen, hidrofilik yapılı bir vinil monomerdur ve poliakrilamid (pAAm) hidrojeller çok geniş kullanım alanına sahiptir [53]. Akrilamid bazlı hidrojellerin şişme özellikleri son yıllarda dikkat çekmeye başlamıştır. Bu hidrojeller genellikle serbest radikalik çapraz bağlanma kopolimerizasyonu ile hazırlanırlar. Bu hidrojellerin şişme kapasitelerinin artırılması amacıyla genellikle reaksiyon karışımına iyonik monomerler eklenmektedir [99]. Belirtilen amaca yönelik olarak bu çalışmada akrilik asit kullanılmıştır. Poli(akrilik asit) polielektrolit bir polimerdir ve sulu ortamlara maruz kaldığında iyon oluşturma yeteneğine sahiptir. Böylece hidrojen bağları ve kovalent bağ oluşumu nedeniyle yüksek derecede şişme özelliği göstermektedir. Bu özellik hidrojeller için dikkate alınması gereken önemli bir avantajdır [96]. P(AAm-ko-AAc) hidrojelleri, AAm/AAc oranı molce % 80/20 ve 90/10 olacak şekilde sentezlenmiştir. Fakat bu hidrojel sistemi, yıkama aşamasında mekanik kararlılık gösterememiş ve parçalanmıştır. Dolayısıyla p(AAm-ko-AAc) hidrojellerinin doku genişletici olarak uygun özelliklere sahip olmadığı görülmüş ve bu hidrojel sistemi ile çalışılmamıştır. Şekil. 4.3.'de p(AAm-ko-AAc) hidrojinin sentez reaksiyonu gösterilmiştir.

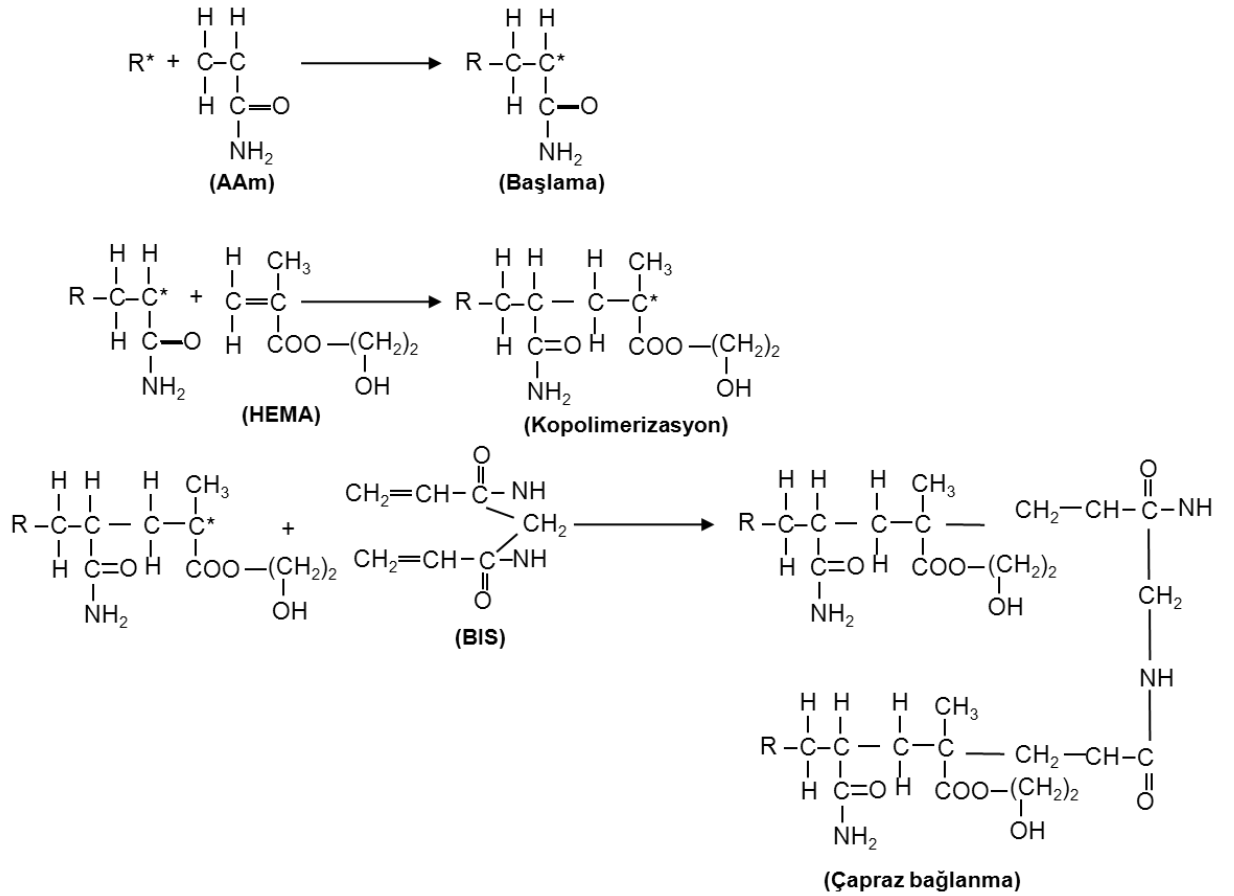


Şekil 4.3. p(AAm-ko-AAc) hidrojelinin sentez reaksiyonu

#### 4.1.4. p(AAm-ko-HEMA) ve p(AAm-HEMA-MMA) Hidrojellerinin Sentezi

2-hidroksietil metakrilat (HEMA) ve akrilamid (AAm), eşsiz kombinasyon özellikleri gösteren hidroksil ve amid gruplarını içeren hidrofilik monomerlerdir [100]. HEMA ve AAm bazlı hidrojeller kolaylıkla polimerleşirler ve biyoyumludurlar. PAAm ve türevleri medikal alanda en çok tercih edilen hidrojellerdendir. Diğer bir yaygın olarak kullanılan hidrojel ise çapraz bağlı pHEMA'dır. pHEMA normal biyolojik proseslere inerttir, bozunmaya karşı dirençlidir, vücut tarafından absorplanmaz ve çok çeşitli şekil ve formlarda hazırlanabilmektedir [101]. pHEMA hidrojelleri biyoyumludur fakat hidrofilik özellikleri nedeniyle düşük hücre yapışmasına neden olurlar. Bu dezavantajı nedeniyle, doku mühendisliği uygulamalarında diğer malzemelerle modifiye edilerek kullanılırlar [65]. Sunulan çalışmada doku genişletici olarak kullanılmak üzere, AAm ve HEMA vinil monomerleri kullanılarak hidrojel yapıda polimerler sentezlenmiştir. P(AAm-ko-HEMA) hidrojelleri,

AAM/HEMA oranı molce % 94.5/5.5, 81/19 ve 68/32 olacak şekilde üç farklı bileşimde sentezlenmiştir. APS/TEMED serbest radikal başlatıcı çifti, polimerizasyonu tetikleyerek, AAm ve HEMA monomerlerinin ve belli oranda BIS çapraz bağlayıcısının yapısındaki çift bağlara etki eder. Ardından çift bağlar açılır, monomer kovalent olarak birbirine bağlanarak uzun alifatik bir zincir oluşur ve son olarak oluşan alifatik zincirler çapraz bağlayıcı ile bağlanır. Polimer ana zincirleri arasındaki çapraz bağlanma yoğunluğu, çapraz bağlayıcının konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca, çapraz bağlayıcı miktarı polimerin şişme oranını da etkilemektedir. Çapraz bağlayıcı miktarının artması ile iki polimer zinciri birbirine daha güçlü tutunacak, yapılar arasındaki boşluklar azalacaktır. Buna bağlı olarak şişme oranı azalacaktır. P(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin sentez reaksiyonu Şekil 4.4'de verilmiştir.



Şekil 4.4. p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin sentez mekanizması

p(AAm-HEMA-MMA) hidrojelleri ise p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerine benzer şekilde sentezlenmiş, farklı olarak yapıya hidrofobik bir monomer olan metil metakrilat (MMA) eklenmiştir. Metil metakrilat ışık geçirgenliği, sertliği ve kararlılığı

nedeniyle genellikle göz içi lensler ve sert kontakt lenslerde kullanılmaktadır [102]. P(AAm-HEMA-MMA) hidrojelleri, AAm/HEMA/MMA mol oranı % 80/9.3/10.7, 72.2/8.4/19.4 ve 60.3/7.6/32.1 olacak şekilde sentezlenmiştir. Metil metakrilatın yapıya katılmasıyla faz ayrımı görülmüştür. MMA konsantrasyonunun artması, monomer karışımı içerisinde yayılan radikallerin çözünürlüğüne etki etmekte ve jelleşme esnasında faz ayrımına yol açmaktadır [103].

#### **4.1.4.1. Yıkama Koşullarının Belirlenmesi**

Polimerizasyon sonrası yüksek miktardaki organik bileşikler, polimer zincirine bağlanmadan ortamda serbest kalabilmektedir. Bu bileşiklerin genellikle sitotoksik etkilere neden olduğu bilinmektedir. Özellikle de polimerize olmamış materyaller polimerize olmuş materyallere oranla daha fazla sitotoksiktir [104]. Dolayısıyla reaksiyona girmemiş bileşiklerin uzaklaştırılması önem taşımaktadır ve bu bileşikler yıkama işlemleri ile uzaklaştırılabilmektedir. Bu çalışmada hidrojellerin sentez aşamasından sonra, uygun yıkama işlemine karar verebilmek için deney tasarımı yapılmıştır. Bunun için p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinden iki haftalık yıkama periyodunda AAm ve HEMA monomerlerinin salımı HPLC cihazı kullanılarak incelenmiş ve elde edilen pik yükseklikleri mAU biriminde verilmiştir. AAm monomerinin salınım zamanı 4 dakika, HEMA monomerinin salınım zamanı 4.5-5 dakika olarak belirlenmiştir. Monomerlere ait piklerin gözlenme sürelerinin farklı oluşundan yararlanarak, her bir monomerin salımı belirlenmiştir. Yıkama çözeltilerinden elde edilen monomer salım miktarları Çizelge 4.1'de özetlenmiştir. Yıkama çözeltilerinin HPLC ile analizi sonrası elde edilen kromatogramlar EK 1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1: Farklı yıkama periyotlarında monomer salım miktarları

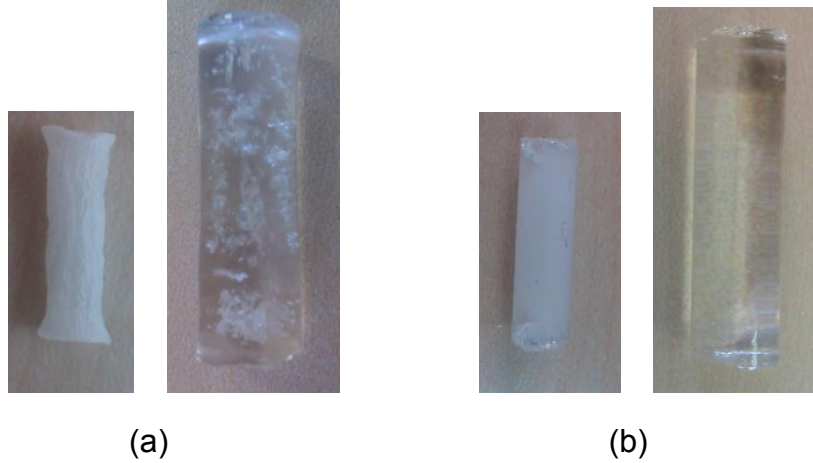
Yıkama Süresi	AAM, mAU	HEMA, mAU
2.saat	250.0	5.0
6.saat	35.0	2.0
1.gün	2.0	1.5
2.gün	1.5	1.5
3.gün	1.0	1.0
4.gün	1.0	0.8
5.gün	1.0	0.8
6.gün	1.0	0.8
7.gün	1.0	1.0
8.gün	0.8	0.8
9.gün	0.8	0.8
10.gün	0.8	0.8
14.gün	0.8	0.8

Yıkamanın ikinci saatinde yıkama çözeltisinde AAM (~250mAU) ve HEMA (~5mAU) monomerlerinin pikleri gözlenirken, altıncı saat sonrasında piklerin şiddetinin gittikçe azaldığı (AAM ~35mAU, HEMA ~2mAU) ve üçüncü günden sonra (AAM ~1mAU, HEMA ~1mAU) piklerin neredeyse kaybolduğu belirlenmiştir. İkinci saatte salınan monomer miktarları ile 3.günde salınan monomer miktarları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş, 3.gündeki monomer miktarları ile 14.gündeki monomer miktarları arasındaki fark anlamlı bulunmamış; buna göre yıkama işleminin, çalkalayıcı ortamında distile su ortamının günde 2-3 kez değiştirilmesiyle üç gün boyunca yapılmasına karar verilmiştir.

#### 4.1.4.2. Kurutma Koşullarının Belirlenmesi

Yıkama işleminin ardından yapılan kurutma işlemi sırasında, su hidrojel yapının içerisinden buharlaşır ve yüzey gerilimi jelin büzülmesine neden olur. Bu çalışmada farklı kurutma koşullarının hidrojellerin şişme özellikleri üzerindeki etkilerini incelemek için yıkama işleminden sonra kurutma işleminin optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Dondurarak-kurutma -80°C ve vakumda kurutma 37°C sıcaklıkta yapılarak, hidrojellerin bu işlemler sonrası yapıları karşılaştırılmıştır.

Dondurarak-kurutma yöntemi ile kurutulan hidrojellerin yapılarında bozulma gözlenmiştir. Bu hidrojeller şişirildiklerinde orijinal şekillerine gelmelerine rağmen, yapı içerisindeki deformasyonlar kalıcı olmuştur. Dolayısıyla kurutma işleminin 37°C’de, hidrojeller sabit tartıma gelene kadar yapılmasına karar verilmiştir. Şekil 4.5’de dondurarak ve vakumda kurutulmuş hidrojellerin kuru ve şişmiş halleri gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Dondurarak ve vakumda kurutulmuş p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin görüntüsü a) Dondurularak-kurutulmuş kuru hidrojel (sol) şişmiş hali (sağ) b) Vakumda kurutulmuş kuru hidrojel (sol) ve şişmiş hali (sağ)

p(AAm-ko-HEMA) hidrojeline benzer olarak Osmed® hidrojelinin de dondurarak kurutulduğunda yapısında deformasyon meydana gelmiştir. Şekil 4.6’da dondurarak-kurutulmuş Osmed® hidrojeli gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Osmed® hidrojelinin, a) vakumda kurutulmuş görüntüsü, b) dondurarak-kurutulmuş görüntüsü

Dondurarak-kurutma yöntemi genellikle doku mühendisliğinde, gözenekli hidrojellerin üretiminde kullanılmaktadır [105]. Gözeneklilik ise şişme hızını artırmaktadır. Birbirlerine içsel bağlanmış gözenekler, kapiler güç ile suyun hızlı emilimine izin vermektedir [64]. Fakat doku genişletici hidrojellerin şişme hızının

yavaş olması istenmektedir. Bu bilgiye dayanarak dondurarak-kurutma yönteminin doku genişletici hidrojellerin kurutulması aşamasında etkili olmadığı söylenebilmektedir.

## **4.2. Şişme Hızının Kontrol Altına Alınması ile İlgili Sonuçlar**

Bu bölümde hidrojellerin şişme hızının kontrol altına alınması için uygulanan; kaplama çalışmaları ve hidrojellerin kılıflanması ile ilgili sonuçlar olarak iki başlık halinde açıklanmıştır.

### **4.2.1. Kaplama Çalışmaları ile İlgili Sonuçlar**

Hidrojellerin şişme hızının kontrol altına alınması için öncelikle hidrojellerin biyoyumlu ve biyobuzunabilir polimerle kaplanması sağlanmıştır. Bunun için hidrojeller Pluronik asit, jelatin ve çapraz bağlı jelatin çözeltilerine daldırılarak kaplanmış ve dinamik şişme çalışmaları gerçekleştirilerek kaplamaların şişme hızı üzerindeki etkileri gözlemlenmiştir. Kaplama çalışmalarında kullanılan Pluronik blok kopolimerler; hidrofilik polietilen oksit (PEO) ve hidrofobik polipropilen oksit (PPO) bloklarını PEO-PPO-PEO yapısında taşıyan bir malzemedir. Amfifilik yapısı nedeniyle, birçok endüstriyel uygulamada kullanılan yüzey aktif özelliklere sahiptir.

Jelatin ise kısmen amorf kollajen yapısında, biyobozunur ve endüstriyel bir üründür. Jelatinin çapraz bağlanması kimyasal ve mekanik kararlılığını artırır ve genellikle gluteraldehit (GTA) gibi bifonksiyonel reaktiflerin kullanılmasıyla gerçekleştirilmektedir [106]. Bu çalışma kapsamında gerçekleştirilen kaplama çalışmalarından başarı elde edilememiştir. Kaplanmış hidrojeller şişme ortamına bırakıldıklarında, kaplamalar adeta bir kabuk gibi üzerlerinden soyulmuştur. Dolayısıyla, kaplama çalışmaları hidrojellerin şişme hızının düşürülmesinde etkili olamamıştır.

### **4.2.2. Kılıflama Çalışmaları ile İlgili Sonuçlar**

Hidrojellerin şişme hızı, polimerik kaplamalar ile yavaşlatılmadığından, hidrojellerin kılıflanarak kullanılması düşünülmüştür. Su molekülleri hidrojel ile temas ettiği anda ozmotik basınç yoluyla suyun içerisine difüzlendiğinden, suyun hidrojel içerisine difüzyonu kılıf vasıtasıyla engellenerek şişme hızı yavaşlatılabilmektedir. Bunun için medikal kalitede silikondan 25 cm uzunluğunda

kılıflar yaptırılmış; bu kılıfların içerisine hidrojel konulduktan sonra kılıfın ucundaki 5cm'lik bölümü silikon yapıştırıcı ile yapıştırılmıştır. Şekil 4.7'de silikon kılıf içerisine konulmuş hidrojel gösterilmiştir.



Şekil. 4.7. Silikon kılıf içerisine konulmuş p(AAm-ko-HEMA) hidrojinin görüntüsü

Bu çalışmada hidrojeller doku genişletici amaçlı kullanılacağından ve vücut ile doğrudan temas halinde olacağından, hidrojeller ile birlikte kullanılacak kılıfın biyouyumluluğu çok büyük önem taşımaktadır. Silikon; kontakt lensler, kalp kapakçıkları gibi pek çok tıbbi uygulamada kullanılan bir malzemedir [107]. Aynı zamanda silikon yüksek düzeyde elastik bir malzemedir. Bu özelliği, hidrojellerin birlikte kullanılacağı kılıfın silikondan yapılmasının başlıca nedenlerindedir. Çünkü kılıf yapımında kullanılan malzeme ne kadar elastik olursa, hidrojel şişmesine o kadar olanak sağlayabilecektir.

### **4.3. Karakterizasyon Çalışmaları ile İlgili Sonuçlar**

Hidrojeller ile gerçekleştirilen karakterizasyon çalışmaları şişme çalışmaları ve yapısal karakterizasyon çalışmaları olmak üzere iki ana başlık altında toplanmıştır. Hidrojeller ile öncelikli olarak dinamik şişme çalışmaları gerçekleştirilmiş, en uygun şişme profili gösteren hidrojel sistemi ile diğer karakterizasyon çalışmaları yürütülmüştür. Yapısal karakterizasyon çalışmaları dört alt başlık halinde incelenmiştir. Çalışmaların hepsi, hidrojel doku genişletici olarak kullanılan tek ticari ürün Osmed® ile karşılaştırmalı olarak yürütülmüştür.

#### **4.3.1. Hidrojellerin Şişme Çalışmaları ile İlgili Sonuçlar**

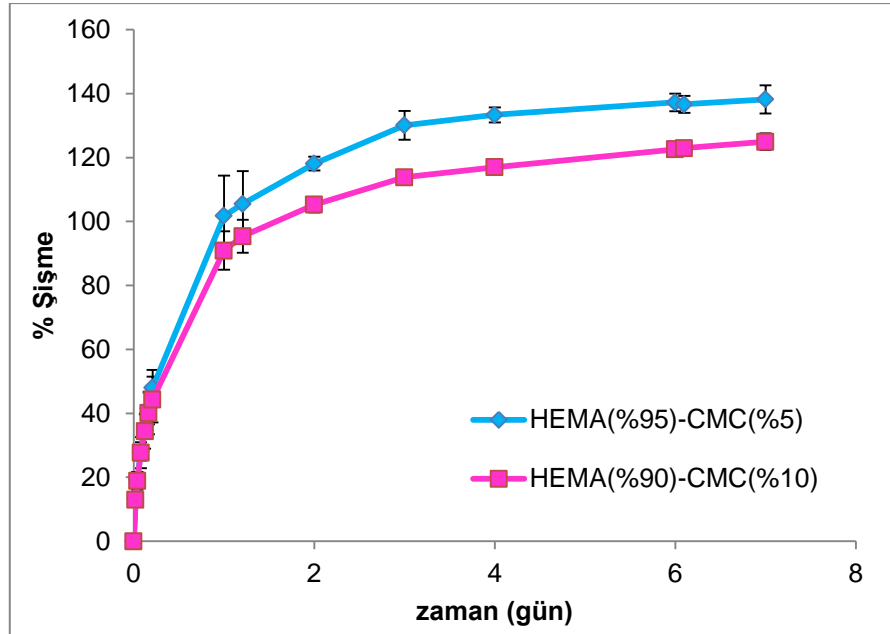
Hidrojellerin su absorpsiyon kinetiği, dinamik şişme deneyleri ile gravimetrik olarak belirlenmiştir. Şişme deneyleri, silindirik formdaki hidrojeller ve 4 mm çap ve 12 mm uzunluğa sahip Osmed® ile fosfat tampon çözeltisinde (pH=7.4) yürütülmüştür. Vakum etüvünde sabit tartıma gelen kuru örnekler, 25 mL fosfat tampon çözeltisi içeren beherler içerisine daldırılmış ve şişme deneyleri



başlatılmıştır. Belirli zaman aralıklarında ortamdan uzaklaştırılan örneklerin şişme değerleri (% su içeriği) kuru ağırlık baz alınarak hesaplanmış ve zamana karşı grafiğe geçirilerek şişme eğrileri elde edilmiştir. Şişme çalışmaları p(HEMA-ko-CMC), p(AAm-HEMA-MMA), p(AAm-ko-HEMA), silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA), silikon kılıf üzerindeki deliğin PCL matris ile kapatıldığı p(AAm-ko-HEMA), silikon kılıflı ve kılıfsız Osmed® hidrojelleri ile yürütülmüştür.

#### 4.3.1.1. p(HEMA-ko-CMC) Hidrojellerinin Şişme Özellikleri

Sabit HEMA miktarında, CMC miktarları değiştirilerek sentezlenen p(HEMA-ko-CMC) hidrojellerine ait şişme eğrileri Şekil 4.8'de görülmektedir.



Şekil 4.8. p(HEMA-ko-CMC) hidrojellerine ait şişme eğrileri

Şekil 4.8'de verilen dinamik şişme deneylerine ait sonuçlar incelendiğinde, p(HEMA-ko-CMC) hidrojellerinin denge su içeriklerinin, HEMA/CMC mol oranı % 95/5 olduğunda yaklaşık %140; HEMA/CMC mol oranı % 90/10 olduğunda yaklaşık %120 olduğu görülmektedir. Hidrojeller denge şişme değerine yaklaşık 3 günde ulaşmaktadırlar. Şişme hızı 1. Gün oldukça yüksek iken, 1.günden sonra biraz daha yavaşlamış ve 3.günden sonra hidrojeller maksimum şişme değerine ulaşmıştır. Karboksimetil selüloz miktarının artmasıyla şişme kapasitesinde düşüş meydana gelmektedir. Bu durum HEMA'nin CMC'ye oranla daha hidrofilik yapısından kaynaklanmaktadır. Fakat p(HEMA-ko-CMC) hidrojellerinin denge su

içeriğinin düşük oluşu, bu hidrojel sisteminin doku genişletici olarak kullanılmasının uygun olmayacağını göstermiştir.

#### 4.3.1.2. p(AAm-ko-AAc) Hidrojellerinin Şişme Özellikleri

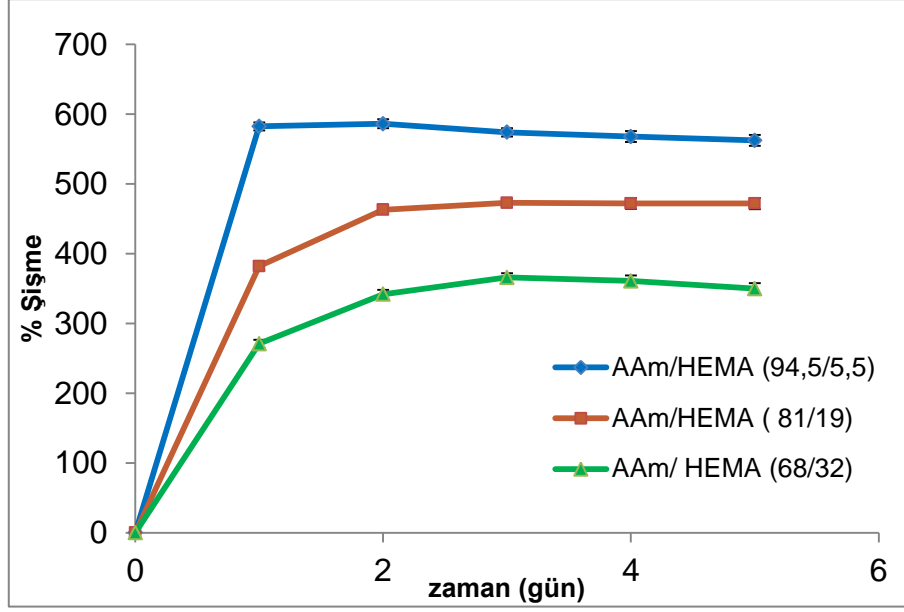
p(AAm-ko-AAc) hidrojelinin şişme ortamındaki kararsız yapısı ve zayıf mekanik özellikleri, bu hidrojel ile dinamik şişme çalışmalarının gerçekleştirilmesini engellemiştir. Hidrojel sistemi şişme ortamına bırakıldığında 1-2 saat içerisinde hızlı bir şekilde şişerek parçalanmaktadır. AAc yüksek derecedeki hidrofilik yapısı sayesinde büyük miktarlarda suyu yapısına almakta, böylece absorplanan suyun artmasıyla yapı mekanik özellikleri bakımından zayıflamakta ve parçalanmaktadır. Şişme ortamında parçalanan p(AAm-ko-AAc) hidrojelinin görüntüsü Şekil 4.9'da verilmiştir.



Şekil 4.9. Yıkama işlemi sonrası p(AAm-ko-AAc) hidrojelinin görüntüsü

#### 4.3.1.3. p(AAm-ko-HEMA) Hidrojellerinin Şişme Özellikleri

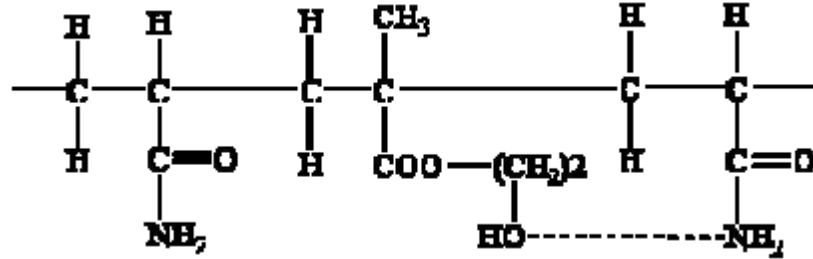
Çalışma kapsamında p(AAm-ko-HEMA) hidrojelleri, AAm/HEMA mol oranı % 94.5/5.5, 81/19 ve 68/32 olacak şekilde sentezlenmiştir. Bu hidrojellere ait şişme eğrileri Şekil 4.10'da verilmiştir.



Şekil 4.10. p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerine ait şişme eğrileri

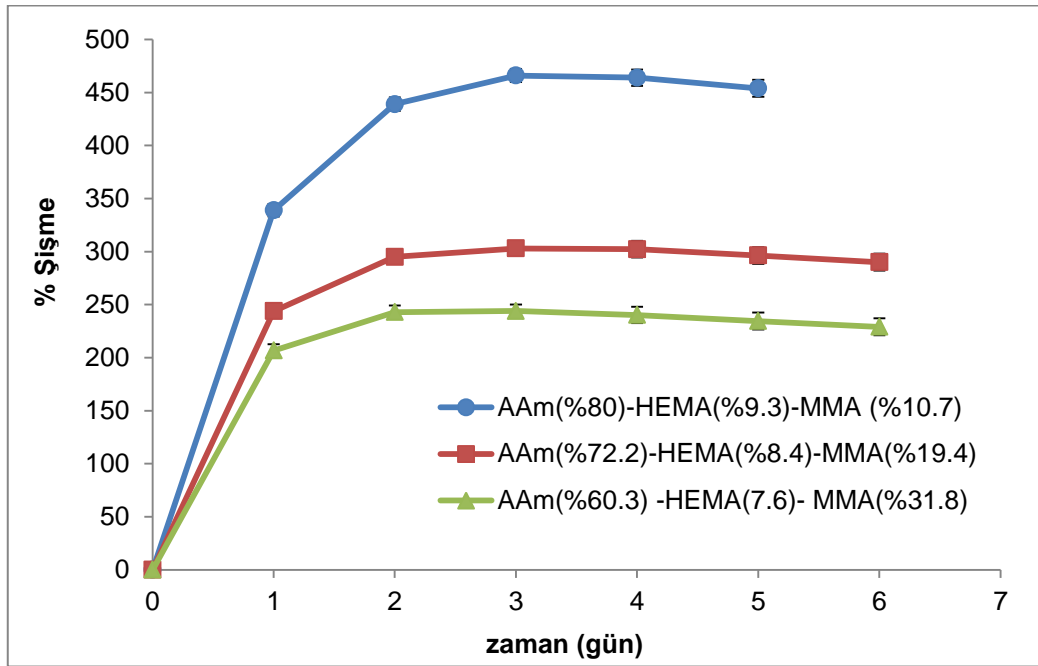
Dinamik şişme deneylerine ait sonuçlar incelendiğinde, p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin denge su içeriklerinin, AAm/HEMA mol oranı % 94.5/5.5 olduğunda yaklaşık %600; AAm/HEMA mol oranı % 81/19 olduğunda yaklaşık %450 ve AAm/HEMA mol oranı % 68/32 olduğunda yaklaşık % 300 olduğu görülmektedir. Şekil 4.9'da görüldüğü gibi şişme hızı zamanla artmaktadır fakat belli bir süre sonra sabit bir değere ulaşmaktadır. AAm/HEMA mol oranı % 94.5/5.5 olan hidrojel denge şişme değerine 1 günde ulaşmaktadır. Bu hidrojel yüksek derecede hidrofilik oluşu nedeniyle suyla temas ettiği anda suyu yapısına hızlı bir şekilde absorplamaktadır. AAm/HEMA mol oranı % 81/19 ve % 68/32 olan hidrojel ise maksimum şişme değerine yaklaşık 3 günde ulaşmaktadır. Hidrojellerin denge su içerikleri HEMA konsantrasyonunun artmasıyla azalmaktadır. Bu sonuç; HEMA'nın başlangıç çözeltisindeki konsantrasyonunun artmasının çapraz bağlanma yoğunluğunu arttırdığını göstermektedir. Bunun yanı sıra, HEMA miktarının fazla olduğu kopolimerlerde şişme oranı HEMA kısmıyla kontrol edilebilmektedir. Bu durum, HEMA ve AAm'de bulunan hidroksil ve amid grupları arasındaki intermoleküler hidrojen bağlarından kaynaklanmaktadır. Şekil 4.11'de bu durum gösterilmiştir [108]. Bu yüzden, HEMA miktarının artmasıyla kopolimer hidrojeldeki hidrofilik grup sayısı azalmaktadır. Dafader ve ark. [108] yaptıkları çalışmada kopolimer hidrojel AAm ve HEMA'nın sulu çözeltisinden gama radyasyon prosesi ile sentezlemişlerdir. Başlangıç çözeltisindeki HEMA konsantrasyonunun ve radyasyon dozunun artmasıyla şişme oranının azaldığını

belirtmişlerdir. Işık [101] yaptığı çalışmada p(AAm-ko-HEMA) hidrojelini değişik kopolimerizasyon oranlarında sentezlemiş ve p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerindeki hidrofilik grup sayısının saf p(AAm) hidrojeline oranla daha az olduğunu ve böylece denge su içeriğinin de daha düşük olduğunu söylemiştir.



Şekil 4.11. Akrilamid ve 2-hidroksietilmetakrilat arasındaki intermoleküler hidrojen bağları

p(AAm-HEMA-MMA) hidrojellerine ait şişme grafiği ise Şekil 4.12’de verilmiştir.



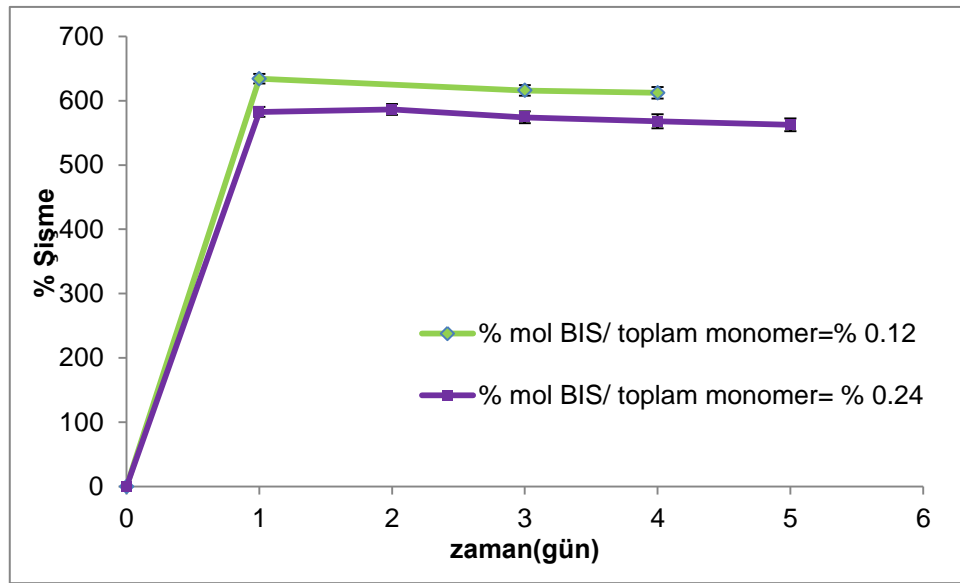
Şekil 4.12. p(AAm-HEMA-MMA) hidrojellerine ait şişme eğrileri

Dinamik şişme deneylerine ait sonuçlar incelendiğinde, p(AAm-HEMA-MMA) hidrojellerinin denge su içeriklerinin, AAm/HEMA/MMA mol oranı % 80/9.3/10.7 olduğunda yaklaşık %450; AAm/HEMA/MMA mol oranı % 72.2/8.4/19.4 olduğunda yaklaşık %300 ve AAm/HEMA/MMA mol oranı % 60.3/7.6/31.8 olduğunda yaklaşık %250 olduğu görülmektedir. Hidrojeller denge şişme değerine yaklaşık 3 günde ulaşmaktadırlar. MMA’ın yapıya katılması p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin şişme

hızını yavaşlatmıştır. Aynı zamanda, hidrojellerin denge su içerikleri MMA konsantrasyonunun artmasıyla azalmaktadır. Polimer zincirine hidrofobik bir monomer olan MMA'nın eklenmesi hidrojellerin şişme kapasitesini azaltmıştır.

### i) Çapraz Bağlayıcı Oranının Şişme Kinetiği Üzerine Etkisi

AAM/HEMA mol oranının %94.5/5.5 olduğu p(AAm-ko-HEMA) hidrojelleri kullanılarak, iki farklı çapraz bağlayıcı miktarı ile, çapraz bağlayıcı miktarının hidrojellerin şişme kapasitesine olan etkisi incelenmiştir. Bu hidrojellere ait şişme eğrileri Şekil 4.13'de verilmiştir.



Şekil 4.13. Çapraz bağlayıcı miktarının değiştirildiği p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerine ait şişme eğrileri

Şekil 4.12'den görüldüğü gibi, çapraz bağlayıcı miktarı artırıldığında, çapraz bağlayıcılar monomerlerin zincirleri arasında yer aldığından, şişme değerinde bir azalma meydana gelmektedir. Denge şişme değeri % 640'dan % 590'a düşmüştür. Buna bağlı olarak hidrofilik grup sayısı ve şişme değeri azalmaktadır. Çapraz bağlayıcı miktarının artması aynı zamanda, jeldeki boşlukların azalmasına neden olacağından, jel yapıya su moleküllerinin difüzyon hızı yavaşlamaktadır [109].

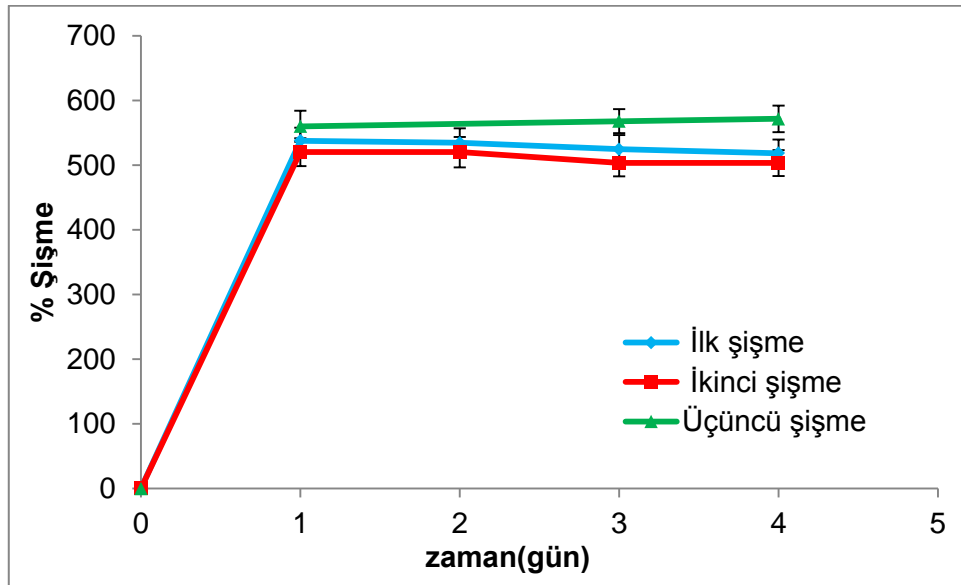
### ii) Tekrarlı Şişme Çalışmalarının Sonuçları

Dinamik şişme çalışmalarına ait sonuçlar incelendiğinde, çalışılan hidrojeller içerisinde, AAm/HEMA mol oranının % 94.5/5.5 olduğu p(AAm-ko-HEMA)

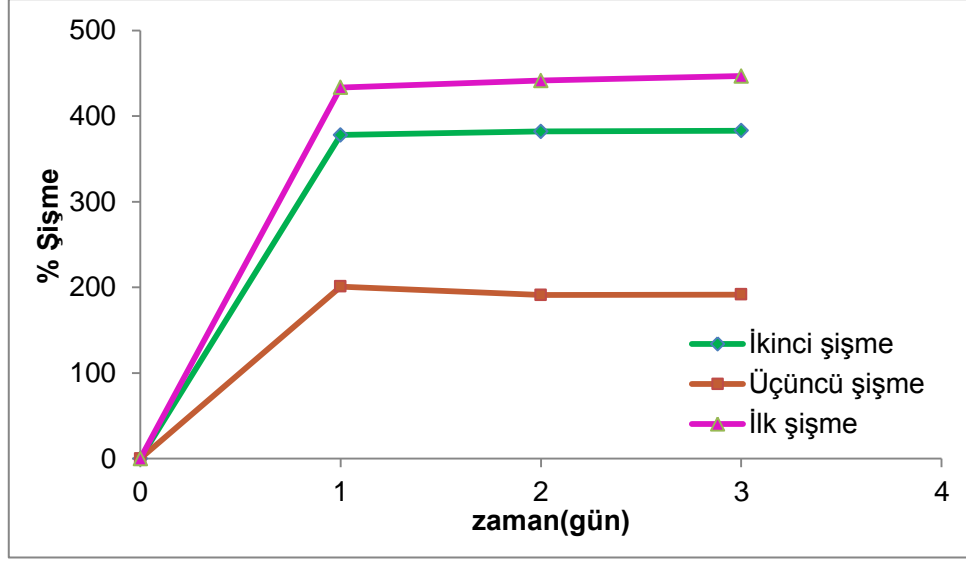
hidrojellerinin en uygun şişme profiline sahip olduğu ve doku genişletici olarak kullanılabileceği görülmüştür. AAm/HEMA oranı 94.5./5.5 olan ve kuru halde 3 mm çap ve 10 mm uzunluğa sahip silindir formundaki p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerin hacimleri ve şişme öncesi ve sonrası boyutları Osmed® ile karşılaştırmalı olarak Çizelge 4.2'de gösterilmiştir. Ayrıca, p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin ve Osmed®'in şişme özelliklerinin tersinir olup olmadığının belirlenebilmesi için, bu hidrojeller ile ardarda şişme/kurutma çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bunun için, 37°C'de PBS içerisinde şişirilen jeller, denge şişme değerine ulaştıktan sonra, vakum etüvünde 37°C'de sabit tartıma gelinceye kadar kurutularak tekrardan şişme ortamına atılmışlardır. Her bir hidrojel için bu işlem üçer defa tekrarlanmıştır. Bu çalışmaya ait şişme grafikleri Şekil 4.14'de verilmiştir.

Çizelge 4.2: Hidrojellerin şişme öncesi ve sonrası boyutları

Hidrojel Türü	Şişme öncesi			Şişme sonrası		
	Hacim	Uzunluk	Çap	Hacim	Uzunluk	Çap
p(AAm-ko-HEMA)	0.07 mL	10 mm	3 mm	0.7 mL	20 mm	7 mm
Osmed®	0.15 mL	12 mm	4 mm	0.7 mL	20 mm	7 mm



(a)



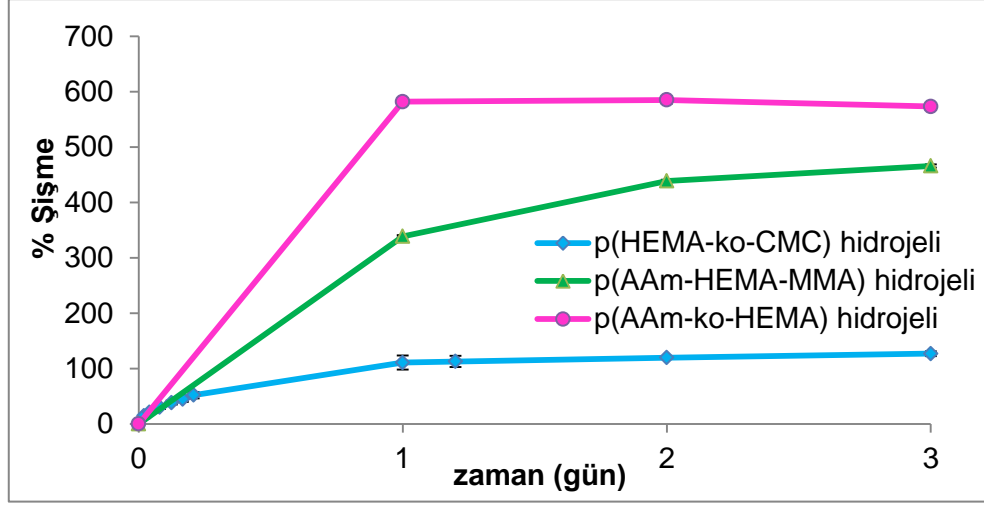
(b)

Şekil 4.14. a) p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerine, b) Osmed®'e ait tekrarlı şişme grafikleri

Hidrojellerin yapısı gereği, şişme prosesinin tersinir olması ve şişirilip kurutulduktan sonra tekrar tekrar kullanılabilmesi avantaj sağlamaktadır [110]. Osmed® hidrojelinin ilk şişirilmedeki denge su içeriği %450 iken, ikinci şişirme işlemi denge su içeriği %390'a düşmüş, üçüncü şişirmede ise bu değer %200 olarak ölçülmüştür. Denge su içerikleri arasındaki bu fark, Osmed® hidrojelinin şişme davranışının tersinir bir özelliğe sahip olmadığını göstermektedir. P(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin ise denge su içerikleri arasındaki farkın önemli derecede olmadığı (~% 580 değerinde), dolayısıyla bu hidrojellerin şişme özelliklerinin tersinir olduğu gözlenmiştir.

#### 4.3.1.4. Hidrojel Sistemlerinin Şişme Kinetiklerinin Karşılaştırılması

Çalışmada doku genişletici olarak kullanılmak üzere yukarıda anlatıldığı gibi 4 farklı kopolimer oranında hidrojel sistemleri geliştirilmiştir. P(AAm-ko-AAc) hidrojellerinin şişme ortamındaki kararsız yapısı nedeniyle bu hidrojellerle şişme kinetiği çalışmaları gerçekleştirilememiştir. Diğer hidrojel sistemlerine ait şişme grafikleri Şekil 4.15'de karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.



Şekil 4.15. Çalışma kapsamında geliştirilen hidrojel sistemlerine ait şişme grafiği

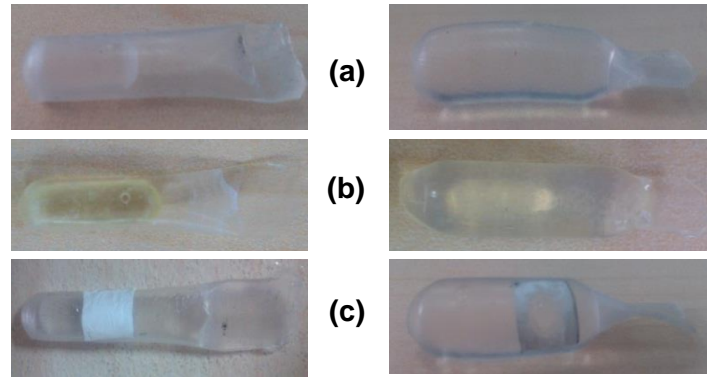
Şekil 4.15’de verilen şişme eğrileri incelendiğinde, hidrofilik yapısı nedeniyle en yüksek denge şişme değerine p(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin sahip olduğu görülmektedir. p(CMC-ko-HEMA) hidrojelinin ise şişme kapasitesi diğer hidrojel sistemleri arasında oldukça düşük kalmıştır. Sentezlenen sistemler arasında p(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin şişme kapasitesi temel alınarak doku genişletici olarak kullanılabileceği uygun görülmüştür. Devam eden tüm çalışmalar bu hidrojel ile yürütülmüştür. p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin sterilizasyonu gama radyasyonu ile yapılmış ve sterilizasyon sonrası şişme grafikleri EK-2’de verilmiştir. Sterilizasyon öncesi ve sonrasında hidrojellerin denge su içerikleri arasında önemli bir fark gözlenmemiştir.

#### 4.3.1.5. Silikon Kılıfın Hidrojellerin Şişme Kinetiği Üzerine Etkisi

Silikon kılıfın şişme hızı üzerindeki etkisini incelemek amacıyla, p(AAm-ko-HEMA) hidrojel ve Osmed® kılıfsız olarak şişirilmiş ve şişme kinetikleri incelenmiştir. p(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin ve Osmed®’in denge şişmeye ulaşma süreleri 1 gün iken, denge su içerikleri ise sırasıyla %585 ve % 450 olarak bulunmuştur. Bu durum p(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin yapısında daha hidrofilik grupların bulunmasıyla açıklanmaktadır. Hidrofilik grupların sayısının artmasıyla su tutma kapasitesi artmaktadır. Akrilamid, yapısındaki amid grupları ve 2-hidroksietil metakrilat, yapısındaki hidroksil grupları nedeniyle su ile etkileştiğinde yüksek oranda şişme özelliği gösteren monomerlerdir. Osmed®’in yapısındaki N-vinil pirolidon ise hidrofilik bir monomer olmasına rağmen, yapıya hidrofobik bir monomer olan metil metakrilatın katılması şişme kapasitesini düşürmektedir.

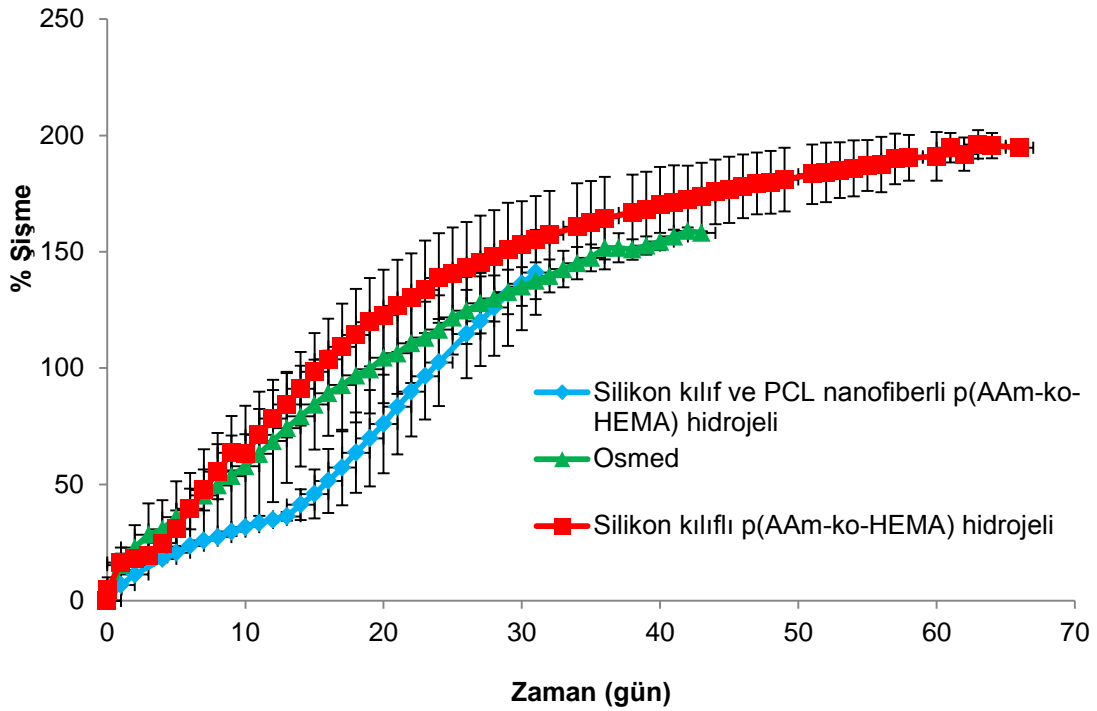


Doku genişletici olarak kullanılması planlanan hidrojellerin şişme hızının kontrol altına alınması önemli bir olaydır. Hidrojellerin kendiliğinden şişmesi bir avantaj iken, çok hızlı bir şekilde şişmesi beraberinde bazı komplikasyonları getirmektedir. Bu nedenle şişme hızını düşürmek ve kontrol altına almak amacıyla hidrojeller, üzerinde 0.5 mm çapında delik olan silikon bir kılıf içerisine konularak kullanılmışlardır. Hidrojelin su ile etkileşimi, kılıf vasıtasıyla engellendiğinden, suyun difüzyonu 0.5 mm çapındaki delikten kısıtlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Silikon kılıfla kullanılan doku genişleticiler, şişme potansiyelini yavaşlatmakta ve doku nekrozu, yara açılması ve doku genişleticinin ekspoze olması riskini azaltmakta, fakat yine de dokuya yerleştirildiği andan itibaren şişmeye başladığı için bu komplikasyon risklerini tamamen ortadan kaldıramamaktadır [92, 111]. Bu çalışmada, komplikasyon risklerini en aza indirmek için yara iyileşmesine olanak tanıyacak olan ilk 10 günlük süreçteki şişme hızını yavaşlatmak üzere silikon kılıf üzerindeki delik PCL nanofiber kullanılarak kapatılmıştır. Çalışmada kullanılan silikon kılıflı hidrojel örneklerinin şişme öncesi ve PBS içerisinde şişmeleri sonrasındaki fotoğrafları Şekil 4.16 'da verilmiştir. Hidrojeller fotoğraflardan da görülebildiği gibi, şişme sonrasında orijinal şekillerini korumaktadırlar.



Şekil 4.16. Çalışmadan kullanılan silikon kılıflı hidrojellerin genel görüntüsü a) Silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA) hidrojeli, b) Silikon kılıf üzerindeki deliğin PCL nanofiberle kapatıldığı p(AAm-ko-HEMA) hidrojeli, c) Osmed®; kuru hal (sol tarafta), şişmiş hal (sağ tarafta).

Şekil 4.17'de silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA), kılıf üzerindeki deliğin PCL nanofiber ile kapatıldığı p(AAm-ko-HEMA) ve Osmed® hidrojellerinin şişme grafikleri gösterilmiştir. Her bir hidrojel sistemi için 3 paralel örnekle çalışılmış ve standart sapma değerleri de bu grafik üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 4.17. Silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA), deliğin PCL nanofiber ile kapatıldığı silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA) ve Osmed® hidrojellerinin şişme grafikleri

Şekil 4.17'de verilen şişme kinetiği grafikleri incelendiğinde, hidrojellerin denge şişmeye ulaşma süresinde silikon kılıfın etkisi açıkça görülmektedir. Osmed® yaklaşık 40 gün boyunca şişmiş ve denge su içeriği %160 olarak bulunmuştur. Hidrojin ağırlığı 40 günün sonunda kuru ağırlığının 2.6 katına ulaşmıştır. Bu değer Uijenbroek ve ark. [112] tarafından yapılan çalışma ile benzer sonuç göstermiştir. Grafikten görüldüğü üzere silikon kılıflı hali ile en yüksek % şişme değerine p(AAm-ko-HEMA) hidrojel sahiptir. Bu hidrojel yaklaşık 60 gün boyunca şişmiş, denge su içeriği % 190 olarak bulunmuştur. Hidrojin ağırlığı 60 günün sonunda kuru ağırlığının 2.95 katına ulaşmıştır. Silikon kılıf hidrojel sistemleri için şişme hızını yavaşlatmış fakat şişme kapasitesini de azaltmıştır. Silikon kılıf içerisindeki hidrojel, kılıfın üzerindeki delikten su ile yavaş yavaş temas etmekte, buna bağlı olarak kılıfsız hidrojele oranla daha yavaş şişmektedir. Fakat kılıfın varlığı hidrojin bağımsızca şişmesini engellemektedir. Hidrojel kılıf içerisinde şişmeye başladıkça kılıf üzerine bir gerilim uygulayarak, kılıfın esnemesine neden olmaktadır. Dolayısıyla kılıfın esnekliğinin hidrojin şişme kapasitesi üzerine doğrudan bir etkisi söz konusudur. Çalışmada kullanılan silikon kılıf, esneklik

açısından Osmed®'in silikon kılıfından daha iyidir ve bu durum mekanik test sonuçları ile doğrulanmıştır.

Silikon kılıf üzerindeki deliğin PCL nanofiber ile kapatıldığı p(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin ilk 13 günlük şişme hızı, silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA) hidrojeline göre daha yavaştır. Şekil 4.17'den görüldüğü gibi silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin 13.gündeki su içeriği %75 iken, PCL nanofiber kullanılan p(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin su içeriği %35 civarındadır. Bu süre esnasında, nanofiberin yapısı arasındaki boşluklardan yapıya bir miktar su girişi olmuştur, fakat bu su girişi hidrojelde ayırt edilecek bir hacimsel değişim meydana getirmemiştir. 13.günden sonra ise PCL nanofiberin bozunmasıyla şişme hızı artış göstermiş, 30.günde silikon kılıflı hidrojel in şişme hızına yaklaşmıştır. Bu sonuç, kılıf üzerindeki deliğin PCL nanofiberle kapatılmasının, ilk 13 günlük süreçteki şişme hızının azaltılmasında olumlu etki yarattığını göstermektedir. Doku altına yerleştirildikten sonraki süreçte şişme hızının yavaşlatılabilmesi ise doku genişleticiler için önemli avantaj sağlamaktadır.

#### **4.3.1.6. Şişme Kinetiğinin Matematiksel Analizi**

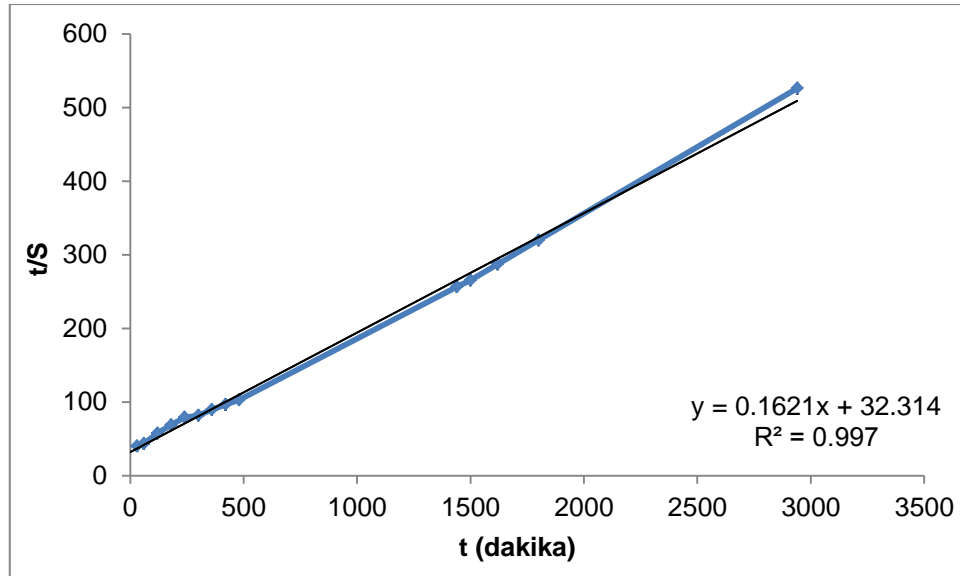
Şişme, camsı fazdan kauçuğumsu faza geçişi kapsayan sürekli süreçtir [48]. Polimerlerin dinamik şişme özellikleri; çözücü absorpsiyon hızını, denge şişmesine yaklaşım hızını ve çözücü ilerleme hızını kontrol eden transport mekanizmasını içerir. Çözücü absorpsiyon hızı, birim zamanda alınan çözücü gösterir ve doğrudan polimerin denge şişme derecesiyle bağlantılıdır. Hidrojellerin denge şişme oranı, denge anında hidrojel in yapısına aldığı suyun miktarını gösterdiğinden önemli bir parametredir. Denge şişme oranı ise ağsı yapı, çapraz bağlanma oranı, hidrofilitate ve fonksiyonel grupların iyonlaşma derecesinin bir fonksiyonudur [113].

Hidrojellerin şişme kinetiğinin tanımlanabilmesi için çok çeşitli matematik modeller önerilmiştir [48]. Jel matrisin dinamik şişme davranışını tanımlamak için sıklıkla kullanılan bir model "yatışkın olmayan durum difüzyon modelidir". Yatışkın olmayan difüzyon modeli, şişme sırasında hidrojel hacminde çok büyük değişim olmadığında kullanılır ve değişim küçük olduğunda hacim sabit olarak kabul edilir. Yüksek derecede şişme özelliği gösteren ve şişme sırasında önemli hacim değişimi meydana getiren hidrojellerde bu model kullanılmaz. Yüksek dereceden

şişen jeller için Schott şişmeyi ikinci derece kinetik ile tanımlayan bir model önermiştir. Schott'un önerdiği model Eşitlik 2.5 ile verilmiştir [29].

Şekil 4.11'de p(AAm-ko-HEMA) hidrojeli için su içeriği (S) değerlerinin zamanla değişimine bakıldığında başlangıçta S ile t arasındaki artışın doğrusal olduğu görülmektedir. Bu da şişmede "Case II" mekanizmasının etkin olduğunu ifade etmektedir. Difüzyon hızı ve su moleküllerinin hareketliliği, polimer segmentlerinin hareketlerinden fazla olduğu durumda "Case II" difüzyon mekanizması geçerlidir. Difüzyon tabakaları karşı yüzeylerden polimerin merkezine doğru ilerleyerek merkezde karşılaşırlar. Bu basamakta hidrojel önemli miktarda su absorpladığı için elastik davranış gösterir. Daha sonra şişme, makromolekül zincirlerinin gevşemesiyle devam eder ve böylelikle su alımı yani şişme durumu ikinci derece kinetiğe uygun olarak gerçekleşir.

Çalışma kapsamında hazırlanan p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin şişme değerlerinden (S) faydalanılarak, t/S değerleri zamana (t) karşı grafiğe geçirilmiş ve lineer regresyon ile doğru eğimleri ve kesim noktaları bulunmuştur. Şekil 4.18'de p(AAm-ko-HEMA) hidrojelleri için deneysel şişme verilerinin Eşitlik 2.5'e uygulanması sonucu elde edilen grafik verilmiştir. Grafikteki noktalar deneysel verileri, düz doğru ise modeli ifade etmektedir.



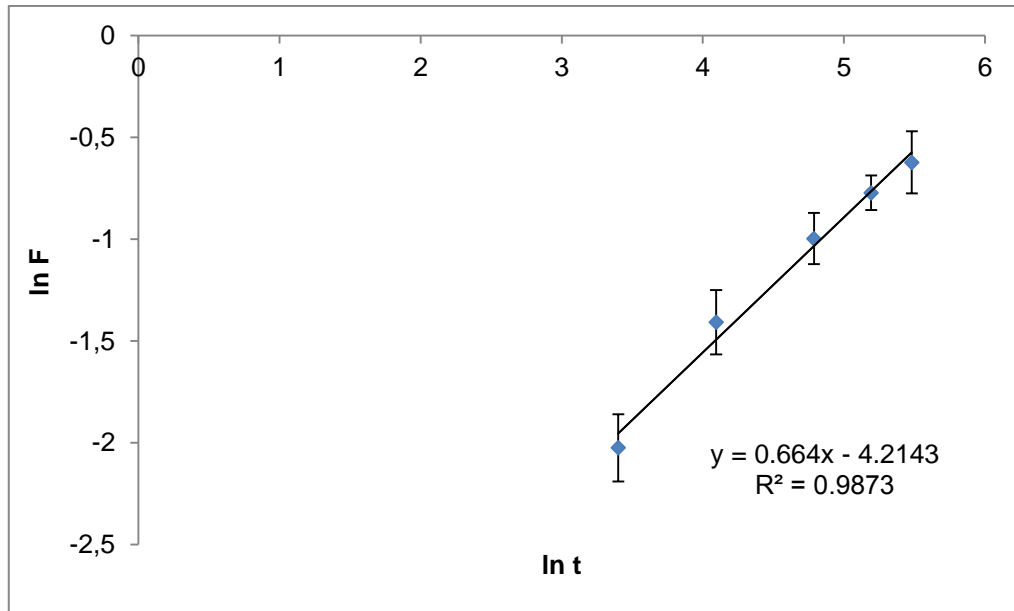
Şekil 4.18. p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerine ait t/S-t eğrisi

Şekil 4.18'de verilen eğriden elde edilen değerler Eşitlik 2.5'e göre düzenlenmiş ve hidrojeller için teorik denge şişme değeri ( $S_{eq}$ ) ve başlangıç şişme hızları

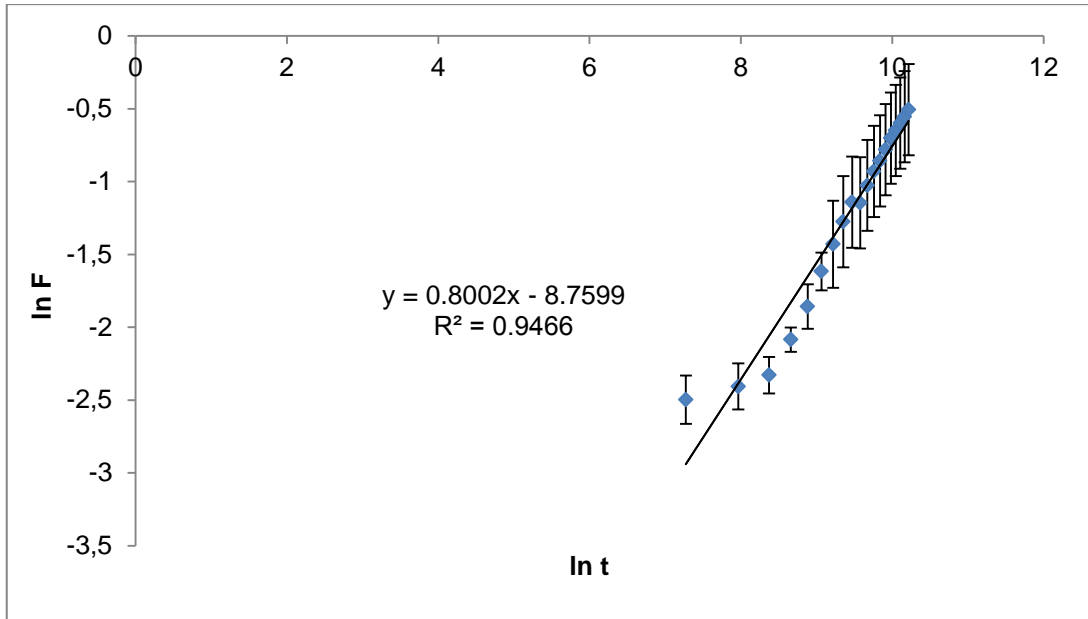
hesaplanmıştır. Teorik denge şişme değeri 6.16 ve başlangıç şişme hızı  $(ds/dt)_0$  0.03 olarak bulunmuştur. Bu durumda, deneysel veriler ile modelin uyumu son derece iyi olup, ( $R^2=0.997$ ) şişme davranışının ikinci derece difüzyon kinetiğine uyduğunu göstermektedir.

Şişebilen sistemlerde transport, difüzyonun konsantrasyon gradiyentine bağlı olduğu Fick kanunu ile tanımlanır. Dıştaki şişmiş kauçuğumsu kısmı, içteki şişmemiş camsı kısımdan ayıran çözücü ilerleme hızı, ilaç salım uygulamalarında ve transport mekanizmasının karakterizasyonunda önemlidir [71]. Basit ve kullanışlı bir model olan “güç kanunu modeli” (power law model), polimer yapılarındaki difüzyon mekanizmasını tanımlamada sıklıkla kullanılmaktadır ve bu model Eşitlik 2.8 ile gösterilmiştir [48]. Bu model yardımıyla difüzyonel üstel, n, değeri belirlenmektedir ve difüzyonel üstelin belirlenmesi ile çözücü absorplamayı kontrol eden fiziksel mekanizma hakkında bilgi edinilebilmektedir.

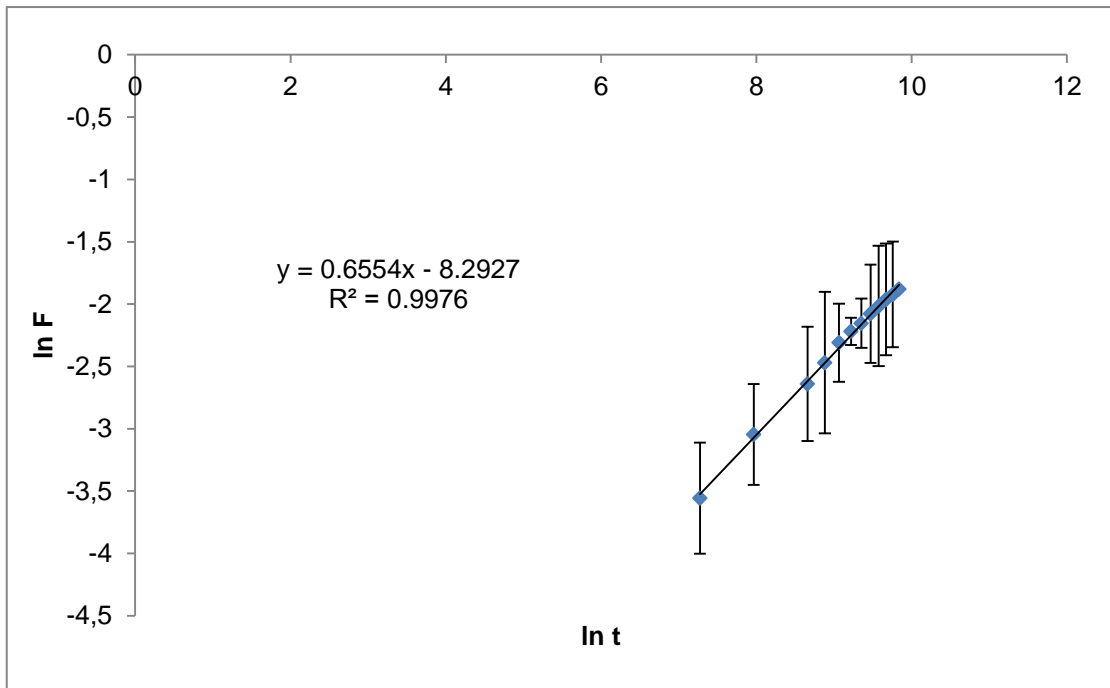
P(AAm-ko-HEMA), silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA), silikon kılıf üzerindeki deliğin biyobozunur matris ile kapatıldığı p(AAm-ko-HEMA) ve Osmed® hidrojelleri için  $\ln F$  değerleri  $\ln t$  değerine karşı grafiğe geçirilerek, eğimden (k) D hesaplanmıştır. Elde edilen grafikler Şekil 4.19’da gösterilmiştir.



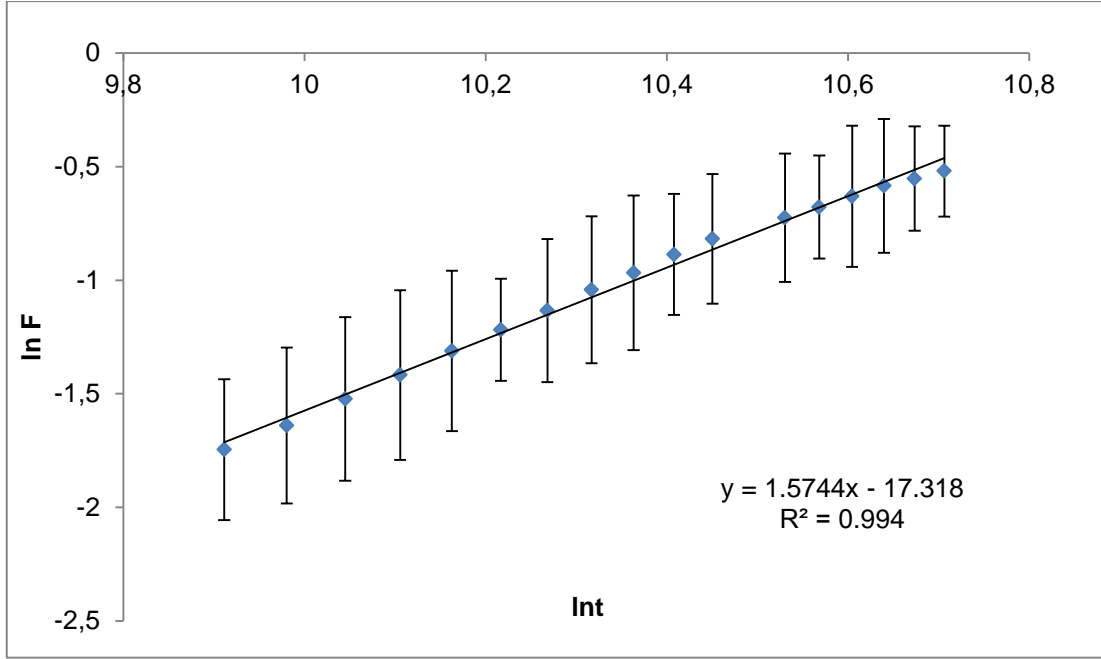
(a)



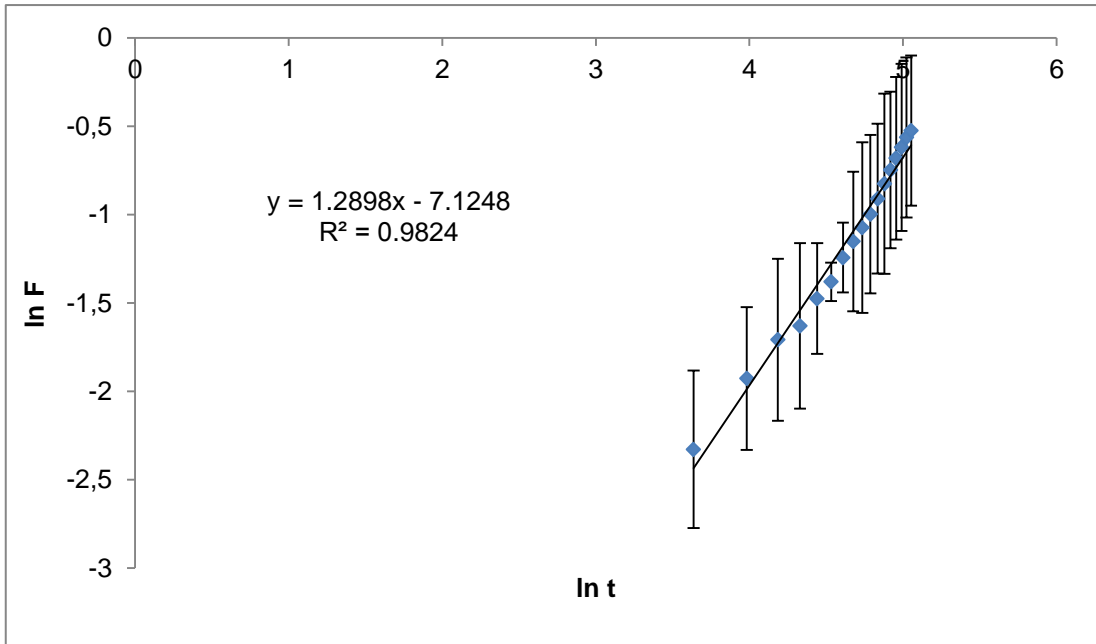
(b)



(c)



(d)



(e)

Şekil 4.19. Hidrojel örnekleri için şişme kinetiği eğrileri

- a) p(AAm-ko-HEMA) hidrojeri
- b) Silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA) hidrojeri
- c) Silikon kılıf üzerindeki deliğin biyobozunur matris ile kapatıldığı p(AAm-ko-HEMA) hidrojerinin şişmesinin ilk 13 günü
- d) Silikon kılıf üzerindeki deliğin biyobozunur matris ile kapatıldığı p(AAm-ko-HEMA) hidrojerinin şişmesinin 13 günden sonrası

e) Osmed®

In F- In t grafiklerinin çizilmesiyle elde edilen doğruların eğiminden difüzyon üsteli (n) ve kesim noktasından k değeri hesaplanmaktadır. Burada  $k = 4 \left[ \frac{D}{\pi r^2} \right]^n$  ve r silindirik örneğin kuru haldeki yarıçapıdır. Buradan difüzyon sabiti (D) hesaplanmaktadır. Çalışmada kullanılan örnekler için n, k ve D değerleri Çizelge 4.3' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3: Hidrojeller için şişme kinetiğinin matematiksel analiz sonuçları

Örnek	n		k (t <sup>n</sup> )		D (cm <sup>2</sup> /dak)	
p(AAm-ko-HEMA)	0.66		0.015		1.49 x10 <sup>-5</sup>	
Silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA)	0.80		1.57 x10 <sup>-4</sup>		2.19 x10 <sup>-7</sup>	
PCL nanofiber +silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA)	İlk 13 gün	13 günden sonra	İlk 13 gün	13 günden sonra	İlk 13 gün	13 günden sonra
	0.65	1.57	2.50 x10 <sup>-4</sup>	3.01 x10 <sup>-8</sup>	2.40 x10 <sup>-8</sup>	4.73 x10 <sup>-7</sup>
Osmed®	1.29		8.04 x10 <sup>-4</sup>		1.71 x10 <sup>-4</sup>	

Çizelge 4.3' deki değerler incelendiğinde p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinde, suyun hidrojeller içerisine difüzyonu anomalous difüzyonuna uygun olarak gerçekleşmektedir. Bu difüzyon türünde suyun difüzyon hızı ve polimer zincirlerinin gevşeme hızı yaklaşık aynıdır. p(AAm-ko-HEMA) hidrojeli silikon kılıf ile kullanıldığında ise suyun difüzyon hızı, kılıfsız hidrojele göre yavaşlamaktadır. Suyun difüzyonu kılıf üzerindeki delikten gerçekleştiği için, kılıfın varlığı suyun polimer zincirleri içerisine difüzyonunu kısıtlamaktadır. Bu durum difüzyon sabiti değerleri ile de kanıtlanmaktadır. Buna paralel olarak, silikon kılıf üzerindeki deliğin PCL matris ile kapatıldığı hidrojelde, PCL'in bozunmasına kadar olan sürede, ilk 13 gün, anomalous difüzyonu gözlenirken, PCL matris bozunduktan sonraki süreçte Super Case II difüzyonu gözlenmektedir. İlk 13 gün suyun difüzyon ve polimerin gevşeme hızları yaklaşık aynıken, PCL'in bozunmaya başlamasıyla suyun polimer içerisine difüzyonu hızlanmaktadır. Osmed® hidrojeline ise suyun difüzyonu Super Case II difüzyon modeline göre gerçekleşmektedir. Osmed® hidrojelinin hızlı şişmesi matematiksel modeller kullanılarak doğrulanmıştır.

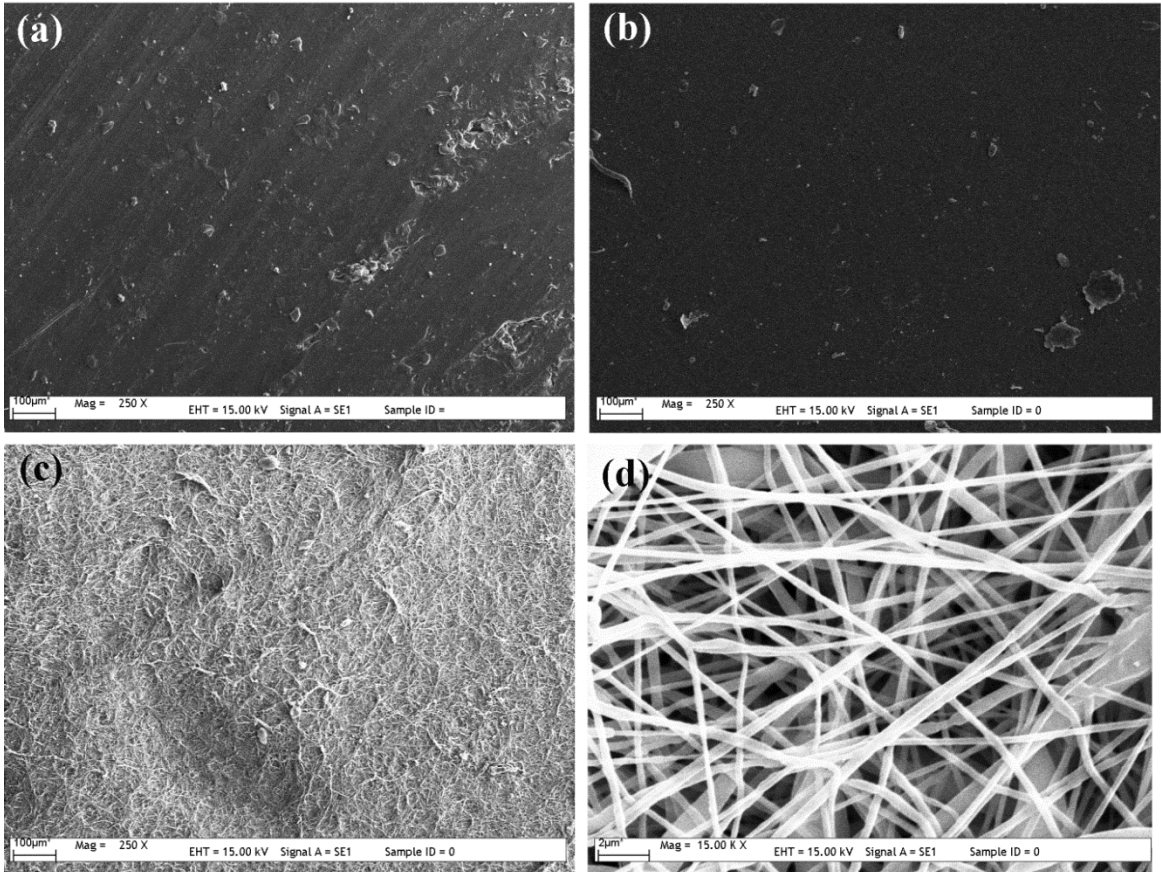


#### 4.4. Yapısal Karakterizasyon Çalışmaları

Çalışma kapsamında hazırlanan p(AAm-ko-HEMA) hidrojelleri ve Osmed® ile FTIR, SEM, TGA ve mekanik testler gerçekleştirilmiştir. Karakterizasyon çalışmalarının sonuçları aşağıda tartışılmıştır.

##### 4.4.1. Hidrojellerin SEM ile Analizi

Sunulan çalışmada kullanılan silikon kılıfın, kılıf üzerindeki deliğin kapatıldığı biyobozunur PCL matrisin ve p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin yüzey yapısı taramalı elektron mikroskobu ile incelenmiştir. Örnekler yüzeylerin yüklenmesini önlemek amacıyla altın tabakası ile kaplanarak görüntülenmişlerdir. SEM fotoğrafları Şekil 4.20 'de gösterilmiştir.



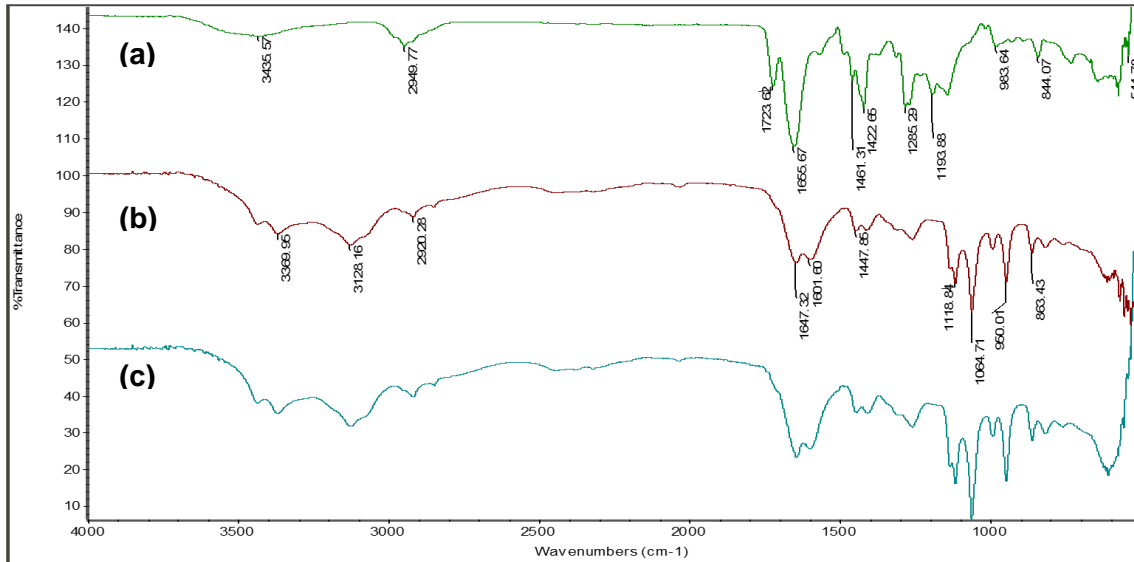
Şekil 4.20. Hidrojelle, silikon kılıfa ve PCL matrise ait SEM fotoğrafları; (a) p(AAm-ko-HEMA) hidrojeli dikey kesit (x 250), (b) Silikon kılıf (x250), (c) PCL nanofiber (x250), (d) PCL nanofiber (x15,000)

Şekil 4.20 (a) 'da p(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin kesitinden alınan SEM fotoğrafları görülmektedir. Hidrojelin dikey kesitinden alınan görüntülerde görüldüğü gibi hidrojellerin gözeneksiz ve düzgün bir yapıda olduğu görülmektedir. Fotoğrafta görülen pürüzler ise kesit alınırken oluşmuştur. Şekil 4.20 (b)'deki silikon kılıfa ait fotoğrafta kılıfın yüzeyinin de pürüzsüz ve oldukça düzgün bir yapıda olduğu görülmektedir. Şekil 4.20 (c) ve (d) 'de rastgele toplanmış nanofiber yapılar iki farklı büyütmede (x250 ve x15000) karşılaştırılmıştır.

Şişme hızının kontrol altına alınması için silikon üzerindeki deliğin kapatıldığı biyobozunur PCL matrisin ortalama fiber çapı, "İmagej" programı ile SEM fotoğrafları üzerinden incelenmiş ve ortalama fiber çapı  $299 \pm 54$  nm olarak bulunmuştur.

#### 4.4.2. FTIR Analizi

Çalışma kapsamında sentezlenen p(AAm-ko-HEMA), az çapraz bağlı p(AAm-ko-HEMA) ve Osmed® ticari ürününün kimyasal yapılarının analiz edilmesi amacıyla FTIR spektrumları incelenmiştir. Spektrumlar  $4 \text{ cm}^{-1}$  çözünürlükte ve  $400\text{-}4000 \text{ cm}^{-1}$  dalga boyu aralığında kaydedilmiştir. Örneklere ait FTIR spektrumları Şekil 4.21'de verilmiştir.



Şekil 4.21. Hidrojellere ait FTIR spektrumları, a)Osmed®, b)p(AAm-ko-HEMA), c)az çapraz bağlı p(AAm-ko-HEMA)

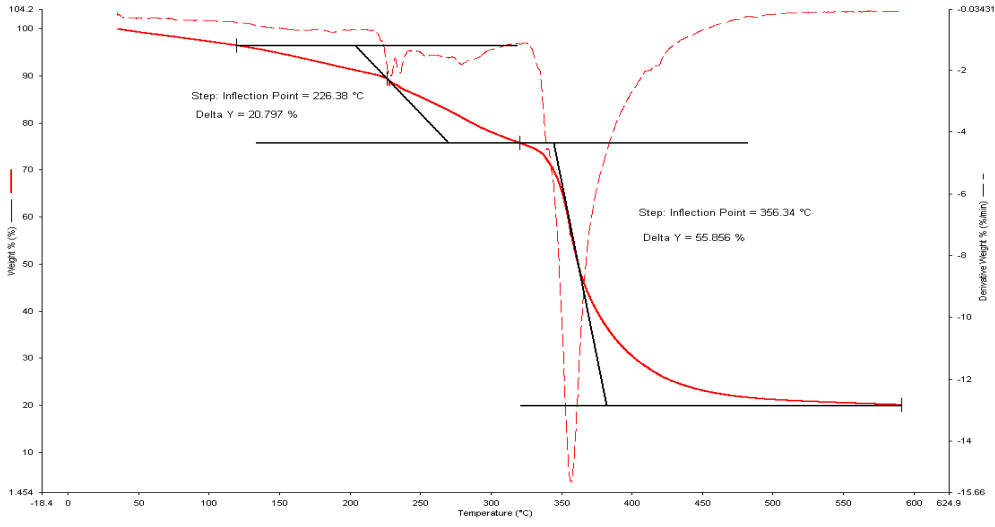
Şekil 4.21. a) da verilen spektrum p(MMA-co-PVP) (Osmed®) ticari ürününe aittir. PMMA'nın karakteristik piki olan C=O grubuna ait gerilme titreşimi piki  $1723 \text{ cm}^{-1}$  ve

PVP'un karakteristik piki olan C=O grubuna ait gerilme titreşimi piki  $1655\text{ cm}^{-1}$  de açıkça görülmektedir [114].

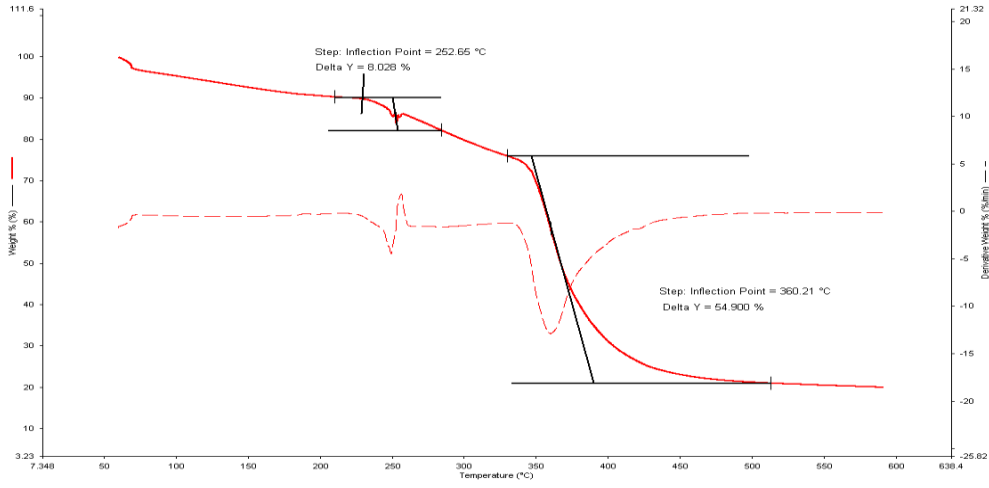
Şekil 4.21. b) ve c) de verilen spektrumlar p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerine aittir.  $3128\text{ cm}^{-1}$  'den başlayarak  $3492\text{ cm}^{-1}$  'e devam eden eğimli geniş soğurma piki, hidrojelin HEMA'nın çapraz bağlanmasına ek olarak hidrojen bağı vasıtasıyla da oluştuğunu göstermektedir. HEMA'nın metil gruplarını gösteren karakteristik pik  $1118\text{ cm}^{-1}$ 'de, AAm'in amid grubunu gösteren karakteristik pik ise  $1447\text{ cm}^{-1}$  'de gözlenmiştir [100]. FTIR analizinden elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda Osmed® ve p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin karakterizasyonu yapılmıştır.

#### **4.4.3. Termal Analiz**

p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin ve Osmed® ticari ürününün sıcaklıkla kütle kaybının incelendiği termal analiz çalışmaları,  $25^{\circ}\text{C}$ - $600^{\circ}\text{C}$  sıcaklık aralığında ve  $10^{\circ}\text{C}/\text{dak}$  ısıtma hızıyla yürütülmüştür. P(AAm-ko-HEMA), p(AAm-ko-HEMA)-açb ve Osmed® hidrojellerine ait termogramlar Şekil 4.22 ve Şekil 4.23' de gösterilmiştir.

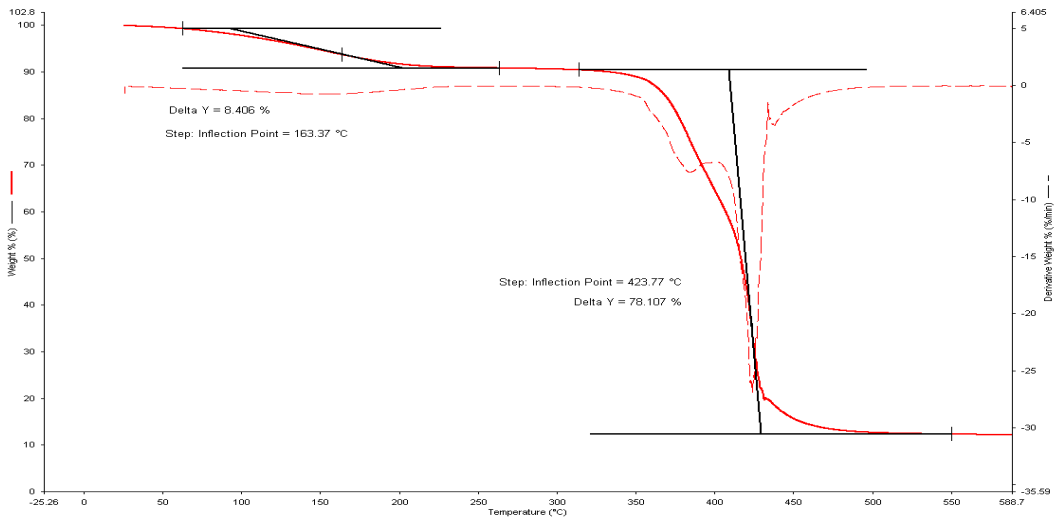


(a)



(b)

Şekil 4.22. AAm-ko-HEMA hidrojelere ait termogramlar; (a) p(AAm-ko-HEMA) hidrojel (b) p(AAm-ko-HEMA)-açb hidrojel



Şekil 4.23. Osmed® ticari ürününe ait termogram

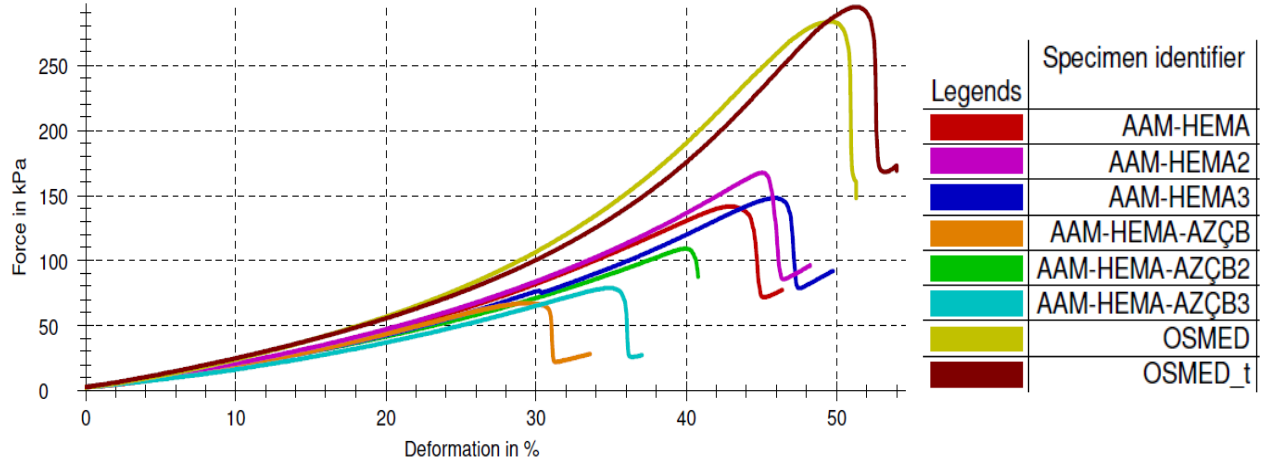
Hidrojellerin içerdiği nem miktarı, 50°C ile 200°C sıcaklık aralığındaki ağırlık kaybından saptanmıştır. Termogramların zamana göre birinci türevi alınarak, ağırlıkça kaybın başladığı değerler net olarak belirlenmiştir. P(AAm-ko-HEMA) ve Osmed® hidrojellerine ait % ağırlıkça nem içeriği ve ağırlıkça kaybın başladığı değerler Çizelge 3.2’de özetlenmiştir. P(AAm-ko-HEMA) ve az çapraz bağlı p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinde Osmed®’den farklı olarak 200°C-300°C sıcaklıkları arasındaki ağırlık kaybı, yapısında bulunan düşük molekül ağırlıklı moleküllerin buharlaşmasından kaynaklanmaktadır. P(AAm-ko-HEMA) hidrojellerin 360°C’de kararlı olması bu örneklerin otoklavda sterilizasyonunun mümkün olacağını göstermektedir.

Çizelge 4.4: Termal analiz sonuçları

Hidrojel örneği	Nem içeriği (Ağırlık %)	Termal bozunmanın başlangıcı (°C)
p(AAm-ko-HEMA)	8.0	360.2
p(AAm-ko-HEMA)-açb	20.8	356.3
Osmed®	8.4	423.8

#### 4.4.4. Mekanik Dayanım Testi

Doku genişlemesi için, tıbbi gereksinimler göz önüne alındığında, yüksek şişme kapasitesi ve yavaş şişme hızına ilave olarak uygun mekanik dayanımlı malzemelerin kullanımı gerekmektedir. Bu çalışma kapsamında sentezlenen p(AAm-ko-HEMA), çapraz bağlayıcı miktarının azaltıldığı p(AAm-ko-HEMA) ve Osmed® hidrojellerinin mekanik dayanımlarının belirlenmesi amacıyla, hidrojellere sıkıştırma testi uygulanmıştır. Sıkıştırma testi sonucunda elde edilen eğriler Şekil 4.24’de verilmiştir.



Şekil 4.24. Hidrojel örneklerinin sıkıştırma testi grafiği

Bu eğrilerden elde edilen elastik modül değerleri Çizelge 4.5.'de verilmiştir.

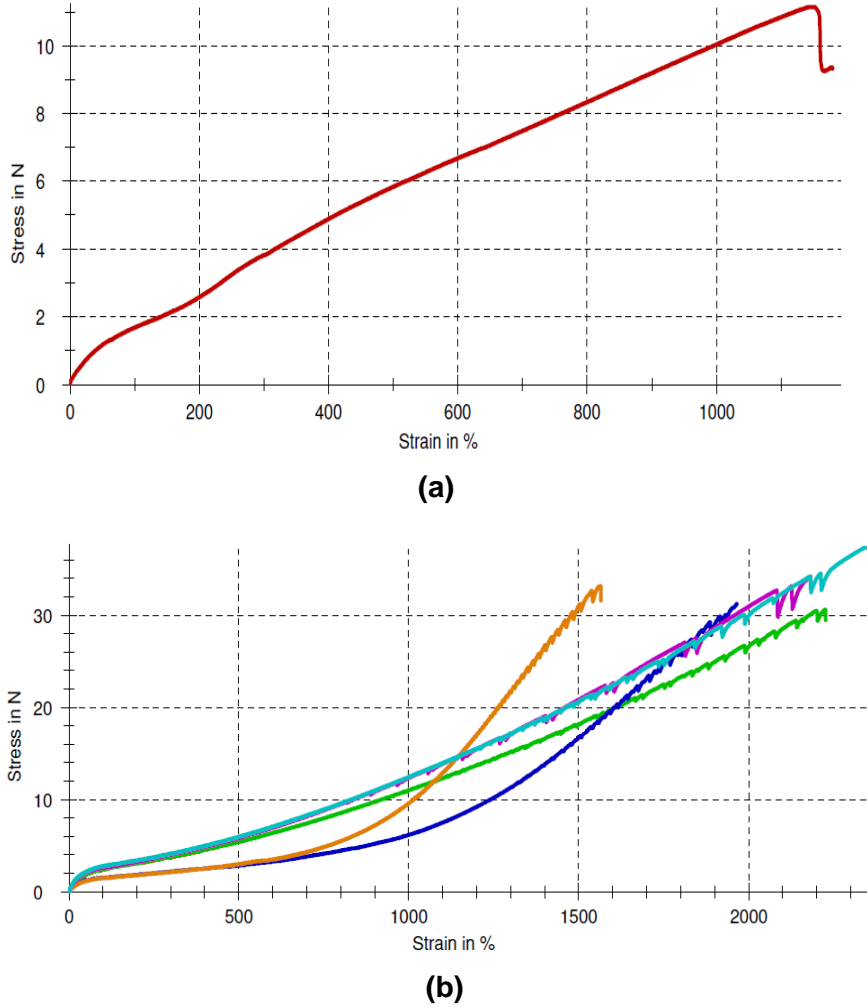
Çizelge 4.5: Hidrojeller ile yapılan sıkıştırma testi sonuçları

<i>Hidrojel örneği</i>	<i>Basma testi Elastik Modülü (Mpa)</i>
p(AAm-ko-HEMA)	0.270 ± 0.017
p(AAm-ko-HEMA)-açb	0.237 ± 0.020
Osmed®	0.340 ± 0.014

Çizelge 4.5'de verilen değerler incelendiğinde, p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin elastik modül değerinin az çapraz bağlı p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerine göre 1.14 kat, Osmed® hidrojelinin elastik modül değerinin ise p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerine göre 1.25 kat daha fazla olduğu görülmektedir. P(AAm-ko-HEMA) hidrojelinde çapraz bağlayıcı miktarının azaltılması, çapraz bağ yoğunluğunu azalttığından yapıyı mekanik açıdan daha zayıf hale getirmektedir. Osmed® ve p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin elastik modül değerleri arasında çok belirgin fark gözlenmemiştir. P(AAm-ko-HEMA) hidrojeli, hidrofilik yapısı nedeniyle, yapısına daha fazla miktarda su almakta, yapıya daha fazla suyun girmesiyle de yapıda mekanik dayanım açısından beklenen bir düşüş gözlenmektedir. Şişme kapasitesinin artmasıyla yapıda tutulan su miktarı artmakta, buna bağlı olarak şişmiş halde yapı daha yumuşak hale gelmektedir. Buna karşılık yapı mekanik özellikleri bakımından daha zayıf olmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda, insan canlı dokularına benzer olması için doku genişletici olarak kullanılan hidrojellerin elastik modüllerinin 0.1 kPa ile 50 MPa aralığında olması gerektiği

belirtilmiştir [115]. Buna göre doku genişletici hidrojel için bu elastik modül değerlerinin yeterli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmada şişme hızının yavaşlatılması amacıyla kullanılmak üzere yaptırılan silikon kılıflara ve Osmed® ürününün silikon kılıfına ise çekme testi uygulanmıştır. Çekme testinin amacı, malzemelerin statik yük altındaki elastik davranışlarını belirlemektir. Çekme testi sonucunda elde edilen gerilim-gerinim eğrileri Şekil 4.25'de verilmiştir.



Şekil 4.25. Silikon kılıfların çekme dayanım eğrileri; a)Osmed®'in silikon kılıfı, b) Çalışmada kullanılan silikon kılıf

Çekme testleri sonucu elde edilen gerilim-gerinim eğrilerinden, silikon kılıfların çekme dayanımları ve % uzama miktarları belirlenmiş ve bu değerler Çizelge 4.6' da özetlenmiştir.

Çizelge 4.6: Silikon kılıflar ile yapılan çekme testi sonuçları

<i>Malzeme</i>	<i>Çekme dayanımı, N</i>	<i>% Uzama miktarı</i>
Çalışmada kullanılan silikon kılıf	11.2	2100
Osmed®'in silikon kılıfı	33.3	1200

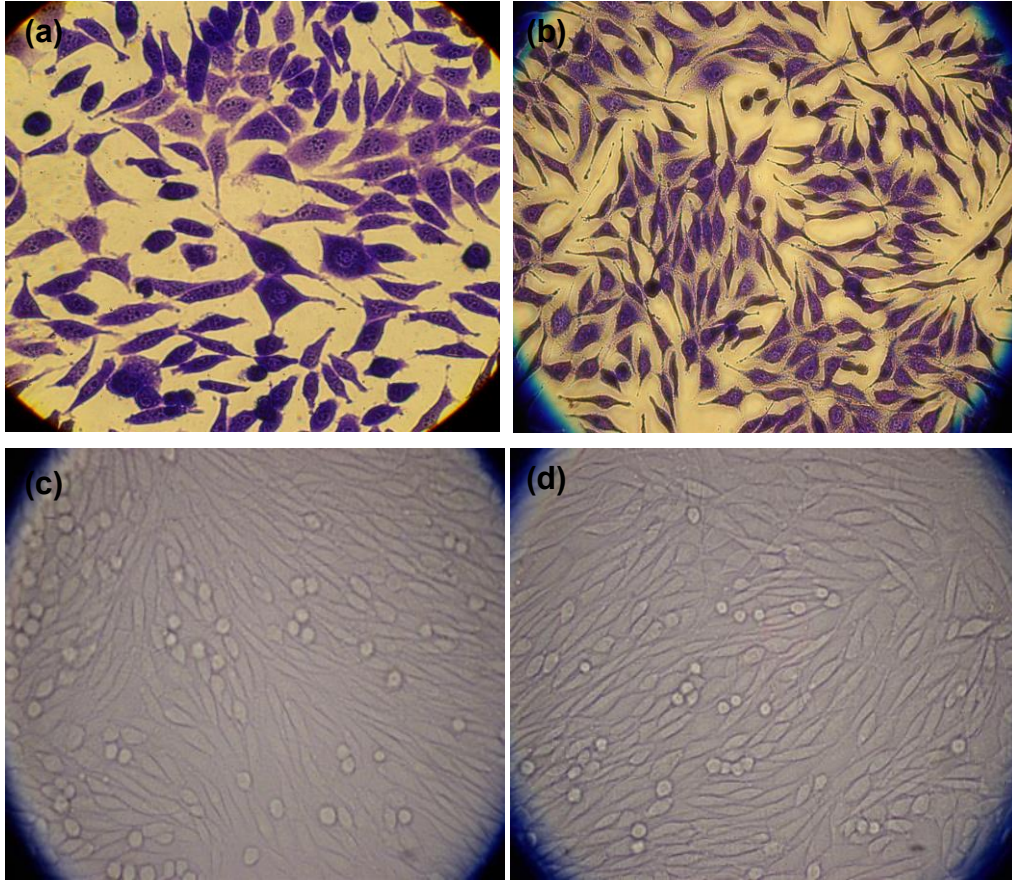
Çalışmada kullanılan silikon kılıfların çekme dayanımı, Osmed®'in silikon kılıfına oranla yaklaşık 3 kat daha fazladır. Aynı zamanda çalışmada kullanılan silikon kılıfların uzama oranı %2100 iken, Osmed®'in silikon kılıfının uzama oranı %1200 olarak bulunmuştur. Silikon kılıfın uzama miktarının, hidrojellerin şişme kapasitesi üzerinde doğrudan etkisi olduğundan, uzama miktarının artmasıyla hidrojellerin kılıfı esnetme kapasitesi de artmaktadır. Dolayısıyla silikon kılıfın esneme özelliğinin yüksek olması nedeniyle p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin şişme kapasitesi Osmed®'e oranla daha yüksek değerlere ulaşmıştır.

#### **4.4.5. Sitotoksosite Testi**

Sitotoksosite çalışmaları kapsamında gerçekleştirilen elution (ekstrakt) yönteminde, L929 fare fibroblast hücreleri, p(AAm-ko-HEMA) hidrojeller ve silikon kılıfın 24 saatlik inkübasyonu sonunda elde edilen ekstrakt besi ortamlarıyla kültüre edilmiştir. Ekstrakt besi ortamlarından gelebilecek toksik etki, hücre üreme davranışlarının farklılaşmasına yol açmaktadır. Bununla beraber, biyomalzemenin hücreler üzerinde yaratacağı toksik etki, eklenen ekstrakt besi ortamlarının miktarı ile bağıntılıdır [116]. Bu amaca uygun olarak hidrojellerden elde edilen ekstrakt besi ortamları farklı oranlarda hücreler üzerine eklenerek ve malzeme doğrudan hücreler ile etkileştirilerek, L929 hücrelerinin üreme davranışları incelenmiştir.

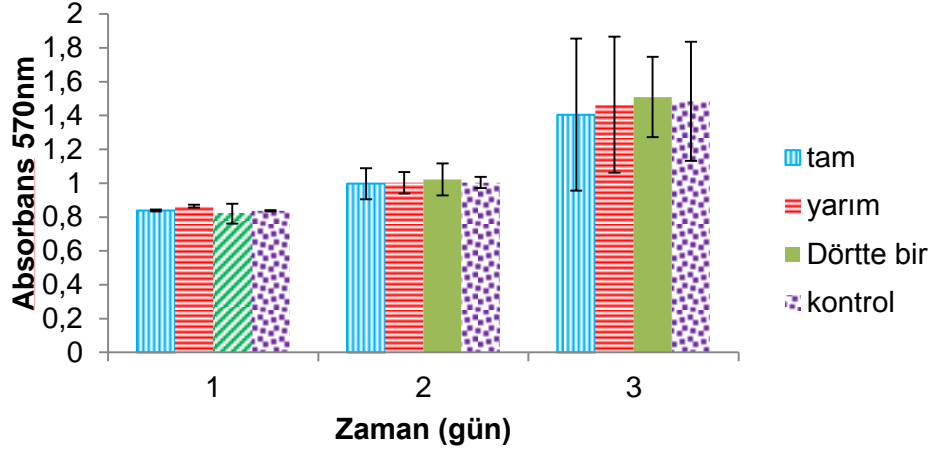
Gerçekleştirilen çalışmalar incelendiğinde, kontrol grupları, p(AAm-ko-HEMA) hidrojelleri ve silikon kılıftan alınan ekstrakt gruplarında hücre üremesinin benzer şekilde gerçekleştirdiği görülmektedir. 35 mm çaplı Petri kaplarında üreyen hücrelerin, kristal viyole ile boyanmasından sonra alınan mikroskop görüntülerinde hücrelerin morfolojik yapılarına ait değerlendirme yapmak mümkün olmuştur. Hücre görüntüleri Şekil 4.26'da gösterilmiştir.



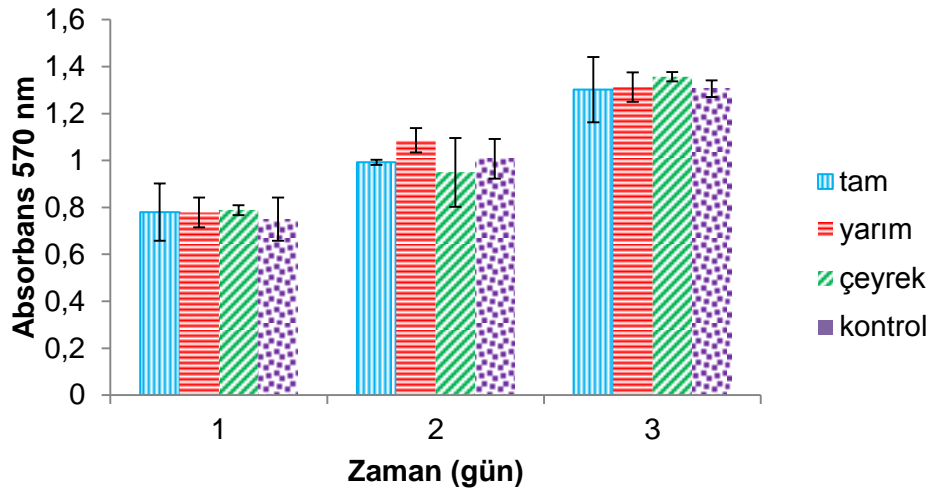


Şekil 4.26. Sitotoksisite çalışmaları sonucu hücre görüntüleri, a)hidrojelin (x20), b) silikon kılıfın (x20) ekstrakt yöntemi ile kristal viyole ile boyanmış 3. Gün tam ekstraktta hücrelerin morfolojisi c)hidrojelin(x20), d)silikon kılıfın(x20) direkt temas yöntemi ile sitotoksisitesinin incelenmesi

Şekil 4.26. a) ve b) de p(AAm-ko-HEMA) hidrojelin ve silikon kılıftan alınan farklı miktarlardaki ekstraktlarla kültüre edilmiş L929 fare fibroblast hücrelerinin, 3. Gün sonunda tam ekstraktta üremiş hücre fotoğrafları verilmiştir. Fotoğraflardan da görüldüğü gibi her iki ekstraktta üremiş hücreler, fibroblastik morfoloji göstermiştir. Şekil 4.26 c) ve d) de p(AAm-ko-HEMA) hidrojeli ve silikon kılıfla doğrudan etkileşmiş L929 fare fibroblast hücrelerinin 2.gün sonunda morfolojilerinde herhangi bir değişiklik olmadığı görülmektedir. Şekil 4.27'de ekstrakt yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen p(AAm-ko-HEMA) hidrojeline ve silikon kılıfa ait MTT sonuçları gösterilmiştir. Şekilden görüldüğü gibi farklı oranlardaki ekstrakt miktarlarının varlığı, hücre üremesi açısından herhangi bir fark yaratmamıştır.



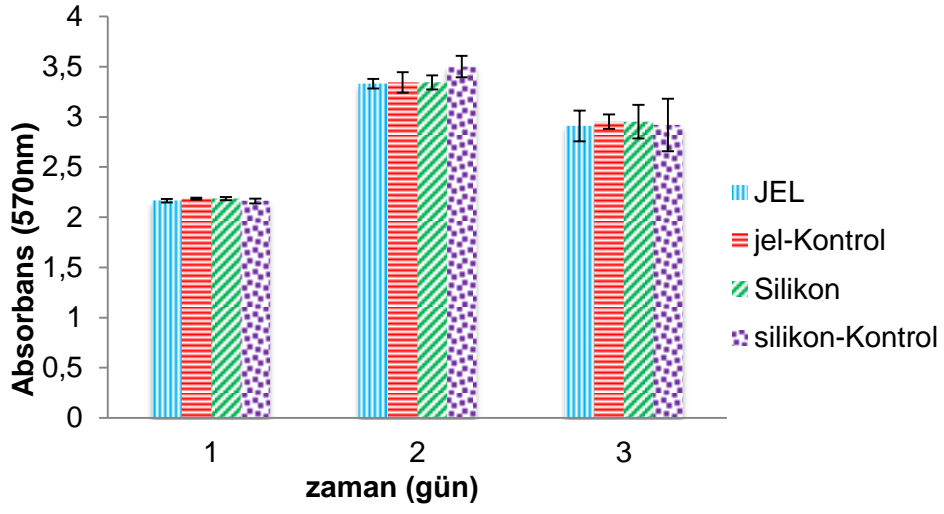
(a)



(b)

Şekil 4.27. Hidrojel ve silikon kılıftan elde edilen ekstrat besi ortamlarında L929 hücrelerinin üreme davranışlarını gösteren MTT grafikleri (a) p(AAm-ko-HEMA) ekstraktı eklenmiş kültür (b) Silikon kılıf ekstraktı eklenmiş kültür (tam; besi ortamının tamamının ekstrakt ortamıyla değiştirildiği durum, yarım; besi ortamının yarısının ekstrakt ortamıyla değiştirildiği durum, çeyrek, besi ortamının dörtte birinin ekstrakt ortamıyla değiştirildiği durum, kontrol; besi ortamına ekstraktın eklenmediği durum)

Şekil 4.28' de "direk kontakt yöntemi" kullanılarak gerçekleştirilen p(AAm-ko-HEMA) hidrojeline ve silikon kılıfa ait MTT sonuçları gösterilmiştir. Şekilden görüldüğü gibi farklı monolayer hücrelerle etkileşen hidrojel ve silikon kılıfın varlığı, hücre üremesi açısından herhangi bir fark oluşturmamıştır. Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde, sentezlenen p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerin ve silikon kılıfın in vitro ortamda herhangi bir toksik etki yaratmadıkları ve biyouyumlu malzemeler oldukları saptanmıştır.



Şekil 4.28. p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin ve silikon kılıfın doğrudan L929 hücreleri ile etkileştiği durumda üreme davranışlarını gösteren MTT grafikleri

## 5. GENEL SONUÇLAR

Sunulan tez çalışmasında, doku altına yerleştirildiğinde ozmotik basınç yolu ile kendiliğinden şişen, mevcut yumuşak doku genişletici hidrojel dezavantajlarını ortadan kaldıracak özelliklere sahip hidrojel sistemlerinin üretimi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında elde edilen önemli sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- Doku genişletici hidrojel sistemleri olarak p(HEMA-ko-CMC), p(AAm-ko-AAc), p(AAm-ko-HEMA) ve p(AAm-HEMA-MMA) hidrojelleri, serbest radikalik polimerizasyon ve çapraz bağlanma reaksiyonları ile sentezlenmiştir.
- Hidrojellerin sentez aşamasından sonra reaksiyona girmeyen monomerlerin uzaklaştırılması amacıyla yıkama koşulları belirlenmiştir. Bunun için HPLC cihazı kullanılarak belirli yıkama periyotlarındaki monomer salımları incelenerek optimum yıkama süresi 3 gün olarak belirlenmiştir.
- Yıkama işleminin ardından farklı kurutma koşullarının hidrojellerin şişme özellikleri üzerindeki etkisi belirlenmiştir. Dondurarak-kurutma (-80°C) ve vakumda kurutma (37°C) işlemleri ile hidrojeller kurutulmuş ve kurutma işlemi sonrası hidrojellerin yapıları karşılaştırılmıştır. Dondurarak-kurutma sonrası hidrojel yapılarında kalıcı deformasyonlar olduğundan, kurutma işlemi vakum etüvünde gerçekleştirilmiştir.
- Mevcut hidrojel doku genişletici ürünün (Osmed®) yapısı, karakteristik özellikleri ve dezavantajları belirlenerek bu dezavantajları ortadan kaldıracak özelliklere sahip yeni hidrojel sisteminin tanımlaması yapılmıştır.
- Geliştirilen hidrojellerin karakterizasyonu için öncelikle şişme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Dinamik şişme çalışmaları fosfat tampon çözeltisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En uygun şişme profili gösteren hidrojel sistemi kullanılarak, FTIR, TGA, SEM, mekanik test ve sitotoksitesite testleri gerçekleştirilmiştir.
- p(HEMA-ko-CMC) hidrojellerinin denge su içerikleri, HEMA/CMC mol oranı % 95/5 olduğunda yaklaşık %140; HEMA/CMC mol oranı % 90/10 olduğunda yaklaşık %120 olarak ölçülmüştür. Karboksimetil selüloz miktarının artmasıyla şişme kapasitesinin azaldığı görülmüştür.

- p(AAm-ko-AAc) hidrojelleri yapısındaki hidrofilik gruplar nedeniyle yüksek oranda şişmekte ve yapıya fazla miktarda suyun alınmasıyla hidrojel mekanik dayanım açısından zayıflamaktadır. Bunun bağlı olarak bu hidrojel sistemi şişme ortamındaki kararlılığını koruyamayarak parçalanmıştır.
- p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin denge su içerikleri, AAm/HEMA mol oranı % 94.5/5.5 olduğunda yaklaşık %600; AAm/HEMA mol oranı % 81/19 olduğunda yaklaşık %450 ve AAm/HEMA mol oranı % 68/32 olduğunda yaklaşık % 300 olarak ölçülmüştür. HEMA konsantrasyonunun artmasıyla hidrojeldeki hidrofilik grup sayısı azaldığından hidrojellerin denge su içerikleri azalmaktadır.
- p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerine hidrofobik bir monomer olan MMA'nın eklenmesi ise şişme kapasitesini azaltmıştır.
- Hedeflenen amaca yönelik olarak, hidrojellerin şişme kinetikleri temel alındığında, sentezlenen sistemler arasında AAm/HEMA oranının 94.5/5.5 olduğu p(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin doku genişletici olarak kullanılmasının uygun olduğu görülmüştür.
- p(AAm-ko-HEMA) hidrojelin şişme hızını yavaşlatmak için biyouyumlu ve biyobozunur polimerle kaplama ve silikon kılıf ile kılıflama çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Kaplama çalışmalarıyla hidrojelin şişme hızını azaltmak mümkün olmamış, bunun yerine hidrojel silikon bir ile kılıflanarak kullanılmıştır. Silikon kılıf üzerinde 0.5 mm çapında delik açılmış ve bu deliğin üzeri biyobozunur PCL matris ile kapatılarak suyun hidrojel içerisine difüzyonunun kontrol altına alınması sağlanmıştır. Hidrojelin denge su içeriği ilk 13 gün % 35 iken, PCL matrisin bozunmasıyla şişme hızı artış göstermiş, 60.günde denge su içeriği %190 olarak ölçülmüştür.
- Hidrojel sistemlerinde şişme davranışı "güç kanunu modeli" kullanılarak modellenmiştir. Buna göre, p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinde suyun hidroje içerisine difüzyonu anomalous difüzyonuna uygun olarak gerçekleşmektedir. Silikon kılıflı p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinde kılıfın varlığı suyun polimer zincirleri içerisine difüzyonunu kısıtlamaktadır. Buna paralel olarak kılıf üzerindeki deliğin PCL matris ile kapatıldığı sistemde ilk 13 gün anomalous difüzyonu gözlenirken, matris bozunduktan sonraki süreçte Super Case II difüzyonu gözlenmiştir.

- p(AAm-ko-HEMA) hidrojelinin ve silikon kılıfın kesitinden alınan SEM fotoğrafları incelendiğinde, hidrojelin gözeneksiz ve homojen yapıda, kılıfın da pürüzsüz ve düzgün bir yapıda oldukları görülmüştür.
- Hidrojellerin termal davranışlarının incelenmesi amacıyla, 25-600°C sıcaklık aralığında TGA analizleri yapılmıştır. P(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin 360°C'de kararlı olması, bu örneklerin otoklavda sterilizasyonunun mümkün olacağını göstermiştir.
- Sıkıştırma testi sonucunda, Osmed® hidrojelinin elastik modül değerinin p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinden 1.25 kat daha fazla olduğu görülmüştür. P(AAm-ko-HEMA) hidrojeli hidrofilik yapısı nedeniyle yapısına daha fazla miktarda su almakta ve buna bağlı olarak mekanik dayanım açısından zayıflamaktadır. Hidrojellerin elastik modül değerlerinin literatürde tanımlanan değerlerle uyumlu olduğu belirlenmiştir.
- Sitotoksikite çalışmalarından elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin ve silikon kılıfın **in-vitro** ortamda herhangi bir toksik etki yaratmadıkları ve biyouyumlu malzemeler oldukları saptanmıştır.

Sunulan tez çalışması kapsamında elde edilen tüm bu bulguların ışığında, p(AAm-ko-HEMA) hidrojellerinin halen klinikte kullanılmakta olan mevcut yumuşak doku genişleticiye alternatif olabileceği ve sahip olduğu şişme özellikleriyle klinikteki komplikasyonları minimum düzeye indirebileceği öngörülmüştür. Bu hidrojellerin, dokunun en zayıf olduğu yara iyileşmesi döneminde şişmeyerek dokunun iyileşmesine zaman tanıyan, daha küçük boyutta olan, daha yavaş fakat daha yüksek derecede şişen yumuşak doku genişletici olarak kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- [1] Devine, D. M. and C. L. Higginbotham., The synthesis of a physically crosslinked NVP based hydrogel, *Polymer* 44 (26), 7851-7860, **2003**
- [2] Kabiri, K., Zohuriaan-Mehr, M. J, Superabsorbent polymer materials: A review, *Iranian Polymer Journal*, 17 (6), 451, **2008**
- [3] Alpay, U.C., *Doku genişleticilerin klinik kullanımı*, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Şişli Eftal Hastanesi Plastik Cerrahi Kliniği, İstanbul, **1993**
- [4] Varga, J., *Osmotically active hydrogels of acrylics: characterization and application as tissue expander*, PhD Thesis, Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged, **2009**
- [5] Downes, R., Lavin, M., Collin, R., Hydrophilic expanders for the congenital anophthalmic socket, *Advances in Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 9, 57-61, **1992**
- [6] Lee, J., *Development of an anisotropic swelling hydrogel for tissue expansion: control over the degree, rate and direction of hydrogel swelling, doctor of philosophy*, Georgia Institute of Technology, **2008**
- [7] Lowman, A.M., Peppas, N.A., Hydrogels, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, 397-418, John Wiley and Sons, New York, **1999**
- [8] Özgündüz, H.İ., *Akrilik asit-Akrilamid-Poli(Vinil Alkol) içeren yarı-ıpn tipi hidrojellerin şişme özellikleri ve lipaz salım davranışları*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, **2006**
- [9] Singh, A., Sharma, P.K., Garg, V.K., Garg, G., Hydrogels: A review, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4 (2) 97-105, **2010**
- [10] Shin, M. S., Kim, S. J., Kim, I. Y., Kim, N. G., Song, C. G., Kim, S. I., Swollen behavior of crosslinked network hydrogels based on poly (vinyl alcohol) and polydimethylsiloxane, *Journal of Applied Polymer Science*, 85(5), 957-964, **2002**
- [11] Gümüşderelioğlu, M., Biyomalzemeler, *Bilim ve Teknik Dergisi*, Yeni Ufuklara Doğru eki, 416, **2002**
- [12] Tanrıverdi, K., *Bazı hidrojellerin sentezi ve şişme özelliklerinin incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, **2007**
- [13] Okay, O., General properties of hydrogels, *Hydrogel Sensors and Actuators*, Springer Berlin Heidelberg, 1-14, **2010**

- [14] Garner, C.M., The synthesis of a super absorbent polymer, *Modular Laboratory Program in Chemistry*, 739, Baylor University, **2000**
- [15] Pal, K., Banthia, A. K., Majumdar, D. K., Polymeric hydrogels: characterization and biomedical applications, *Designed Monomers And Polymers*, 12 (3), 197-220, **2009**
- [16] Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., Hydrogels in pharmaceutical formulations, *European Journal of Pharmaceutics And Biopharmaceutics*, 50 (1), 27-46, **2000**
- [17] Hong, W., Zhao, X., Suo, Z., Drying-induced bifurcation in a hydrogel-actuated nanostructure, *Journal of Applied Physics*, 104(8), 084905-084905, **2008**
- [18] Nam, K., Watanabe, J., Ishihara, K., Modeling of swelling and drug release behavior of spontaneously forming hydrogels composed of phospholipid polymers, *International Journal of Pharmaceutics*, 275 (1), 259-269, **2004**
- [19] Güney, H., *Yüksek oranda şişebilen kimyasal çapraz bağlı akrilamid/itakonik asit hidrojellerinde su ve model molekül soğurumunun temellerinin araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, 2006
- [20] Gümüşderelioğlu, M., Yumuşak ve akıllı polimerler, *Bilim ve Teknik, Tübitak Yayınları*, 43, 507, Şubat, **2010**
- [21] Sannino, A., Demitri, C., Madaghiele, M., Biodegradable cellulose-based hydrogels: Design and applications. *Materials*, 2 (2), 353-373, **2009**
- [22] Gils, P. S., Ray, D., Mohanta G.P., Manavalan R., Sahoo P.K., Designing of new acrylic based macroporous superabsorbent polymer hydrogel and its suitability for drug delivery, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*, 1, 43-54, **2009**
- [23] Chang, C., Zhang, L., Cellulose-based hydrogels: Present status and application prospects, *Carbohydrate Polymers*, 84 (1), 40-53, **2011**
- [24] Sezgin, O., *Metakrilamid tabanlı hidrojel matrislerin sentez ve karakterizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, **2007**
- [25] Gökalp, A., *Gözenekli, iyonik süper absorban polimer jellerin hazırlanması ve karakterizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, **2009**
- [26] Hiemenz, P.C., *Polymer chemistry - the basic concepts*, Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1-72, **1984**



- [27] Jenkins, A.D., Loening, K.L., The synthesis, characterisation, reactions & applications of polymers, In *Comprehensive Polymer Science*, vol I, Booth C.; Price C.; eds., Pergamon Press, Oxford, 13-54, **1989**
- [28] Park, K., Shalaby, W.S., Park, H., *Biodegradable hydrogels for drug delivery*, Technomic Publishing Company, Inc., Basel, 1-12, 35-66, **1993**
- [29] İmren, D., pH-duyarlı ve/veya Biyobozunur dekstran hidrojeller: sentez, karakterizasyon ve kolona-özümlü ilaç salımı, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, **2003**
- [30] Swami, S.N., *Radiation synthesis of polymeric hydrogels for swelling-controlled drug release studies*, Doctor of Philosophy, University of Western Sydney New South Wales, Australia, **2004**
- [31] Erce, D., *Protein Salımı İçin Süpergözenekli İpn/Yarı-İpn Hidrojellerin Sentezi ve Salım Kinetiğinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, **2006**
- [32] Demirtaş, T.T., *Süpergözenekli, İpn/Yarı-İpn hidrojellerin sentezi ve hücre kültürlerinde kullanımı*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, **2007**
- [33] Ratner, Buddy D., Allan S. Hoffman., Synthetic hydrogels for biomedical applications., *Hydrogels for Medical and Related Applications*, ACS symposium series, Vol. 31, **1976**
- [34] Çaykara, T., Akçakaya, İ., Synthesis and network structure of ionic poly (N,N-dimethylacrylamide-co-acrylamide) hydrogels in various media, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 104, 2140–2145, **2007**
- [35] Gümüşderelioğlu, M., Kesgin, D., Release kinetics of bovine serum albumin from pH-sensitive poly (vinyl ether) based hydrogels, *International Journal of Pharmaceutics*, 288 (2), 273-279, **2005**
- [36] Quintanar-Guerrero, D., Zorraquín-Cornejo, B. N., Ganem-Rondero, A., Piñón-Segundo, E., Nava-Arzaluz, M. G., Cornejo-Bravo, J. M., Controlled release of model substances from pH-sensitive hydrogels, *Journal of the Mexican Chemical Society*, 52 (4), 272-278, **2008**
- [37] Samchenko, Y., Ulberg, Z., & Korotych, O., Multipurpose smart hydrogel systems, *Advances In Colloid And Interface Science*, 168 (1), 247-26 , **2011**
- [38] Hoare, T. R., Kohane, D. S., Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges, *Polymer*, 49 (8), 1993-2007, **2008**

- [39] Bos, G.W., Verrijck, R., Franssesn, O., Bezemer, J.M., Hennink, W. E., Crommelin, D.A.J., Hydrogels for the controlled release of pharmaceutical proteins, *Pharmaceutical Technology*, 110-120, **2001**
- [40] Hennink, W. E., Van Nostrum, C. F., Novel crosslinking methods to design hydrogels, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54 (1), 13-36, **2002**
- [41] Wang, D., Hill, D. J., Rasoul, F., Whittaker, A. K., A study of the swelling and model protein release behaviours of radiation-formed poly (N-vinyl 2-pyrrolidone-co-acrylic acid) hydrogels. *Radiation Physics and Chemistry*, 80 (2), 207-212, **2011**
- [42] Emik, S., *Uyariya duyarlı hidrojeller*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, **2003**
- [43] Basan, S., *Polimer kimyası*, Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları, Sivas, 400 sf., **2001**
- [44] Datta, A., Characterization of polyethylene glycol hydrogels for biomedical applications, *Thesis of Master of Science*, Department of Chemical Engineering, India, **2007**
- [45] Gibas, I., Janik, H., Review: synthetic polymer hydrogels for biomedical applications, *Chemistry & Chemical Technology*, 4 (4), **2010**
- [46] Küçüktepe, S., *İki basamaklı polimerizasyon yöntemiyle makrogözenekli poli[2-(diethylamino)etilmetakrilat-ko-n,n-dimetilakrilamid] hidrojellerinin hazırlanması ve karakterizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, **2006**
- [47] Lin, C. C., Metters, A. T., Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58 (12), 1379-1408, **2006**
- [48] Ganji, F., Vasheghani-Farahani, S., Vasheghani-Farahani, E., Theoretical description of hydrogel swelling: a review, *Iranian Polymer Journal*, 19 (5), 375-398, 2010
- [49] Bajpai, A. K., Giri, A., Water sorption behaviour of highly swelling (carboxy methylcellulose-g-polyacrylamide) hydrogels and release of potassium nitrate as agrochemical, *Carbohydrate Polymers*, 53 (3), 271-279, **2003**
- [50] Sadeghi, M., Koutchakzadeh, G., Swelling kinetics study of hydrolyzed carboxymethylcellulose-poly (sodium acrylate-co-acrylamide) superabsorbent hydrogel with salt-sensitivity properties, *Sci IA U (JSIAU)*, 17 (64), 19-26, **2007**

- [51] Baek, N., Park, K., Park, J. H., Bae, Y. H., Control of the swelling rate of superporous hydrogels, *Journal of bioactive and compatible polymers*, 16 (1), 47-57, **2001**
- [52] Demircan, E, *Elucidation of the state of water in hydrogels*, Thesis for Degree of Master of Science, Marmara University Institute For Graduate Studies in Pure and Applied Sciences, **2006**
- [53] Gümüşderelioğlu, M., Erce, D., Demirtaş, T. T., Superporous polyacrylate/chitosan IPN hydrogels for protein delivery, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 22 (11), 2467-2475, **2011**
- [54] Omidian, H., Park, K., Swelling agents and devices in oral drug delivery, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 18 (2), 83, **2008**
- [55] Nichifor, M., Zhu, X. X., Copolymers of *N*-alkylacrylamides and styrene as new thermosensitive materials, *Polymer*, 44 (10), 3053-3060, **2003**
- [56] Uysal, İ., *Poli(vinil eter) bazlı ampifilik hidrojellerin sentezi ve kontrollü ilaç salım uygulamaları*, Yüksek Mühendislik Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 5-7, **2001**
- [57] Mullarney, M. P., Seery, T. A., Weiss, R. A., Drug diffusion in hydrophobically modified *N,N*-dimethylacrylamide hydrogels, *Polymer*, 47(11), 3845-3855, **2006**
- [58] Kostić, A., Adnađević, B., Popović, A., Jovanović, J., Comparison of the swelling kinetics of a partially neutralized poly (acrylic acid) hydrogel in distilled water and physiological solution, *Journal of the Serbian Chemical Society*, 72 (11), 1139-1153, **2007**
- [59] Suresh, P. K., Suryawani, S. K., Dewangan, D. Review: Chitosan-based interpenetrating polymer network (ipn) hydrogels: a potential multicomponent oral drug delivery vehicle, *Pharmacie Globale: International Journal of Comprehensive Pharmacy*, 2, **2011**
- [60] Gulrez, S., Al-Assaf, S., Phillips, G.O., Hydrogels: Methods of preparation, characterisation and applications in molecular and environmental bioengineering in carpi, A. (ed), *Analysis and Modeling to Technology Applications*. ISBN: 978-953-307-268-5, Online: InTech, Chapter 5, **2011**
- [61] Gehrke, S.H., Cussler, E.L., Mass transfer in ph-sensitive hydrogels, *Chemical Engineering Science*, 44, 559-566, **1989**
- [62] Asıl, D., *Kitosan-Polikrilik asit-Polisitronik asit içeren yarı ipn tipi hidrojellerin şişme özellikleri ve flukanazol salım davranışlarının incelenmesi*, Yüksek Lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, **2006**

- [63] Demirkol, N., *Kitosan-Poliakrilamid-Polisitronik asit içeren yarı ipn tipi hidrojellerin şişme özellikleri ve lipaz salım davranışları*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2006**
- [64] Demirtaş, T. T., Karakeçili, A. G., Gümüşderelioğlu, M., Hydroxyapatite containing superporous hydrogel composites: synthesis and in-vitro characterization, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 19 (2), 729-735, **2008**
- [65] Çetin, D., Kahraman, A. S., Gümüşderelioğlu, M., Novel scaffolds based on poly (2-hydroxyethyl methacrylate) superporous hydrogels for bone tissue engineering, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 22 (9), 1157-1178, **2011**
- [66] Kuo, C. K., Ma, P. X., Maintaining dimensions and mechanical properties of ionically crosslinked alginate hydrogel scaffolds in vitro, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 84(4), 899-907, **2008**
- [67] Bajpai, S. K., Singh, S., Analysis of swelling behavior of poly (methacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels and effect of synthesis conditions on water uptake, *Reactive and Functional Polymers*, 66 (4), 431-440, **2006**
- [68] İzol, D., *Hidrofobik özellikli poli[2-(diethylamino)etilmetakrilat-ko-n-vinil-2-pirolidon/oktadesil akrilat hidrojellerinin sentezi ve yüzey aktif madde adsorpsiyonunda kullanımı*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2006**
- [69] Odabaş, S. Ç., Özevci, G., Coşkun, B., Ayhan, F., Ayhan, H., Akpolat, O., Fotoçaprazbağlı hema hidrojellerin dinamik şişme davranışının modellenmesi, *Akademik Bilişim*, Malatya, 2011
- [70] Masaro, L., Zhu, X. X., Physical models of diffusion for polymer solutions, gels and solids, *Progress in Polymer Science*, 24(5), 731-775, **1999**
- [71] Gökçe M., *Hidrofilik jellere biyomoleküllerin immobilizasyonu ve oftamolojideki uygulamaları*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü, **1994**
- [72] Bajpai, A. K., Giri, A Swelling dynamics of a macromolecular hydrophilic network and evaluation of its potential for controlled release of agrochemicals, *Reactive and Functional Polymers*, 53 (2), 125-141, **2002**
- [73] Karadağ, E., Barış, Ü, Ö., Saraydin, D., Water uptake in chemically crosslinked poly (acrylamide- co-crotonic acid) hydrogels, *Materials & Design*, 26 (4), 265-270, **2005**

- [74] Tassan, I., Bloch, C., Tissue expansion: Three years' experience at Groote Schuur Hospital, *SamJ*, 71 (6), 703-306, **1987**
- [75] Alpay, U.C., *Doku genişleticilerin klinik kullanımı*, Uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Şişli Eftal Hastanesi, İstanbul, **1993**
- [76] LoGiudice, J., Gosain, A. K., Pediatric tissue expansion: indications and complications. *Journal of Craniofacial Surgery*, 14 (6), 866-872, **2003**
- [77] Şirinoğlu, H., Ersoy, B., Tezel, E., Doku genişletici uygulamaları için yeni ve pratik bir yöntem, *Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi (Turk Plast Surg)*, 19 (1), 51-52, **2011**
- [78] Neumann, C.G., The expansion of an area of skin by progressive distension of a subcutaneous balloon; use of the method for securing skin for subtotal reconstruction of the ear, *Plastic and Reconstructive Surgery*, 19, **1957**
- [79] Lee, J., *Development of an anisotropic swelling hydrogel for tissue expansion: control over the degree, rate and direction of hydrogel swelling*, Degree Doctor of Philosophy in the School of Polymer, Textile and Fiber Engineering, Georgia Institute of Technology, **2008**
- [80] Radovan, C., Tissue expansion in soft-tissue reconstruction, *Plastic and Reconstructive Surgery*, 74 (4), 482-490, **1984**
- [81] Cunha, M. S., Nakamoto, H. A., Herson, M. R., Faes, J. C., Gemperli, R., Ferreira, M. C., Tissue expander complications in plastic surgery: a 10-year experience, *Revista do Hospital das Clínicas*, 57 (3), 93-97, **2002**
- [82] Austad, E. D. Rose, G. L., A self-inflating tissue expander, *Plastic and Reconstructive Surgery*, 70 (5), 588, **1982**
- [83] Wiese, K.G., Osmotically induced tissue expansion with hydrogels: a new dimension in tissue expansion: A preliminary report, *J of Craniomaxillofac Surg*, vol. 21, 309-313, **1993**
- [84] Kobus, K. F., Cleft palate repair with the use of osmotic expanders: a preliminary report. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 60 (4), 414-421, **2007**
- [85] Jackson, I. T., Sharpe, D. T., Polley, J., Costanzo, C., Rosenberg, L., Use of external reservoirs in tissue expansion, *Plastic and Reconstructive Surgery*, 80 (2), 266-271, **1987**
- [86] Lozano, S., Drucker, M., Use of tissue expanders with external ports, *Annals of Plastic Surgery*, 44 (1), 14-17, **2000**

- [87] Demirdöver, C., Vayvada, H., Güç, H., Yılmaz, M., Doku genişletici uygulamalarında komplikasyonların azaltılması, *Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi (Turk Plast Surg)*, 19 (2), 82-87, **2011**
- [88] El Sadat, A. M., Endoscopic approach for tissue expansion for different cosmetic lesions in pediatric age, *Annals of Pediatric Surgery*, 6 (1), 27-33, **2010**
- [89] Böttcher-Haberzeth, S., Kapoor, S., Meuli, M., Neuhaus, K., Biedermann, T., Reichmann, E., Schiestl, C., Osmotic expanders in children: No filling-no control-no problem?, *European Journal of Pediatric Surgery*, 21 (03), 163-167, **2011**
- [90] Serel, S., Şen, Z., Kaya, B., Emiroğlu, M., Zeki, C., İmplantlar ve doku genişleticiler ile meme rekonstrüksiyon, *Ankara Üni. Tıp Fak. Mecmuası*, 57 (3), 167-173, **2004**
- [91] Mamdouh S., Kotob M.U., Shehata I. , El-Seady A., the evaluation of the tissue expansion technique in the last twenty years, *J. Plast. Reconstr. Surg.*, Vol. 31(2), 227-235, **2007**
- [92] Objedin M.C., Philipp N.J., Werker P.M.N., The osmotic tissue expander:A three year clinical experience, *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 62, 1219-1222, **2009**
- [93] Wysocki, M., Kobus, K., Szotek, S., Kobielarz, M., Kuroпка, P., Będziński, R., Biomechanical effect of rapid mucoperiosteal palatal tissue expansion with the use of osmotic expanders, *Journal of biomechanics*, 44 (7), 1313-1320, **2011**
- [94] Wiese, K. G., Vogel, M., Guthoff, R., Gundlach, K. K., Treatment of congenital anophthalmos with self-inflating polymer expanders: a new method, *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 27 (2), 72-76, **1999**
- [95] Lasheen, A. E., External tissue expansion using negative pressure in upper-extremity reconstruction, *The Journal of hand surgery*, 31(10), 1694-1696, **2006**
- [96] Awad, M. M., The effect of tissue expanders on the growing craniofacial skeleton. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 39 (1), 22, **2006**
- [97] Reza, A. T., Nicoll, S. B., Characterization of novel photocrosslinked carboxymethylcellulose hydrogels for encapsulation of nucleus pulposus cells, *Acta Biomaterialia*, 6 (1), 179-186, 2010
- [98] Rivas-Orta V., Antonio-Cruz R., Mendoza-Martínez A.M., Morales Cepeda A.B., Cruz-Gómez M.J., Hydrogels from poly (acrylic acid)/carboxymethyl cellulose & poly (acrylic acid)/methyl cellulose, *AZojomo Journals of Materials Online*, Vol 4, **2006**

- [99] Turan, E., Caykara, T., Swelling and network parameters of pH-sensitive poly (acrylamide-co-acrylic acid) hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 106 (3), 2000-2007, **2007**
- [100] Horia M., El-Din N., Synthesis and characterization of hydroxyethyl methacrylate/acrylamide responsive hydrogels, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 95, 1105–1115, **2005**
- [101] Işık B., Swelling behavior of acrylamide-2-hydroxyethyl methacrylate hydrogels, *Turk J Chem*, 24, 247-156, **2000**
- [102] Evcin, A., *Biomaterials*, Ders Notları, Afyon Kocatepe Üniversitesi, **2010**
- [103] Dalton, P. D., Flynn, L., Shoichet, M. S., Manufacture of poly (2-hydroxyethyl methacrylate-co-methyl methacrylate) hydrogel tubes for use as nerve guidance channels, *Biomaterials*, 23 (18), 3843-3851, **2002**
- [104] Altıntaş, S. H., Üşümez, A., Kimyasal olarak polimerize olan rezin simandan artık MMA salınımının incelenmesi, *SÜ Dışhek Fak Derg*, 20, 32-39, **2011**
- [105] Annabi, N., Nichol, J. W., Zhong, X., Ji, C., Koshy, S., Khademhosseini, A., Dehghani, F., Controlling the porosity and microarchitecture of hydrogels for tissue engineering, *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 16 (4), 371-383, **2010**
- [106] Bigi, A., Cojazzi, G., Panzavolta, S., Roveri, N., Rubini, K., Stabilization of gelatin films by crosslinking with genipin, *Biomaterials*, 23 (24), 4827-4832, **2002**
- [107] Pasinli, A., Biyomedikal uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler, *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 4, 25-34, **2004**
- [108] Dafader, N. C., Adnan, M. N., Haque, M. E., Huq, D., Akhtar, F., Study on the properties of copolymer hydrogel obtained from acrylamide/2-hydroxyethyl methacrylate by the application of gamma radiation, *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, 5 (5), 111-118, **2011**
- [109] Doğu, Y., Okay, O., Swelling–deswelling kinetics of poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels formed in PEG solutions, *Journal Of Applied Polymer Science*, 99 (1), 37-44, **2006**
- [110] Bartil, T., Bounekhel, M., Cedric, C., Jeerome, R., Swelling behavior and release properties of pH-sensitive hydrogels based on methacrylic derivatives, *Acta pharmaceutica*, 57 (3), 301-314, **2007**

- [111] Shaheel, C., Addison, P., Stewart, K.J, The ozmotic tissue expander: A 5 year experience, *Journal of Plastic, Resconstructive and Aesthetic Surgery*, Xx, 1-5, **2010**
- [112] Uijlenbroek, HJJ, Liu, Y., He, JF., Visscher C, MAJ Van Mass, D Wismeyer, Expanding soft tissue with Osmed tissue expanders in the goat maxilla clin., *Opral Impl. Res.*22, 121-128, **2011**
- [113] Ruiz, J., Mantecon, A., Cadiz, V., Synthesis and properties of hydrogels from poly (vinyl alcohol) and ethylenediaminetetraacetic dianhydride, *Polymer*, 42(15), 6347-6354, **2001**
- [114] Liu, G., Liu, Z., Zou, W., Li, Z., Peng, J., Cheng, W., Xu, S., Morphology and thermal behaviour of poly (methyl methacrylate-co-n-vinyl-2-pyrrolidone)/poly (ethylene glycol) semi-interpenetrating polymer networks based on hydrogen bonding interaction, *Acta Chimica Slovenica*, 56(4), **2009**
- [115] Clark, J.A., Cheng, J.C.Y., Leung, K.S., Mechanical properties of normal skin and hypertrophic scars, *Burns*, 22 (6), 443-446, **1996**
- [116] Van, D.R.R., Hesseling, S. C., Kaim, P. E., de Groot, K., Bezemer, J. M., Biocompatibility and degradation of poly(ether-ester) microspheres: in vitro and in vivo evaluation, *Biomaterials*, 23, 4719-4729, **2002**

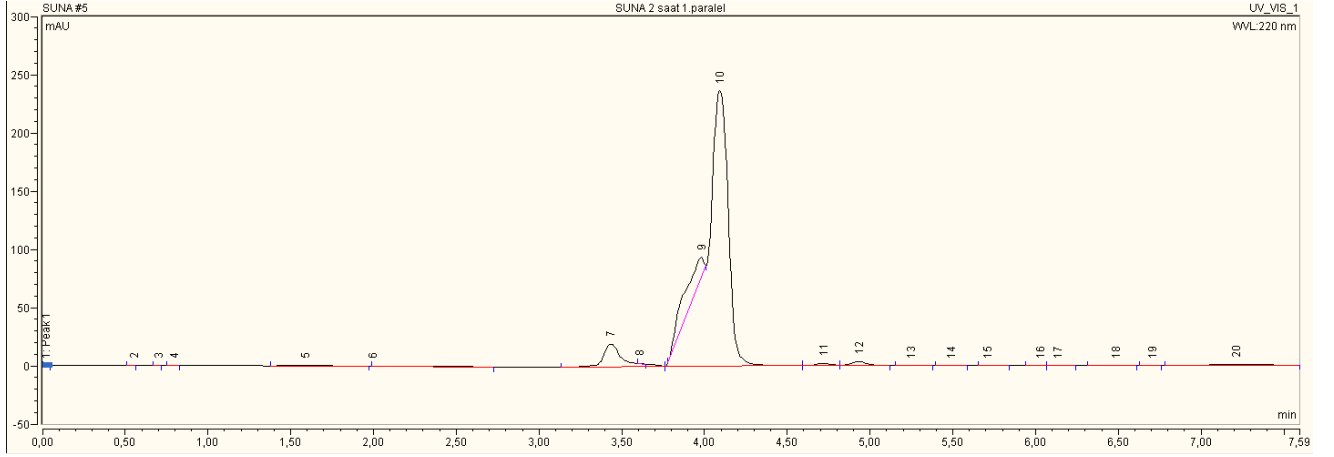


EK

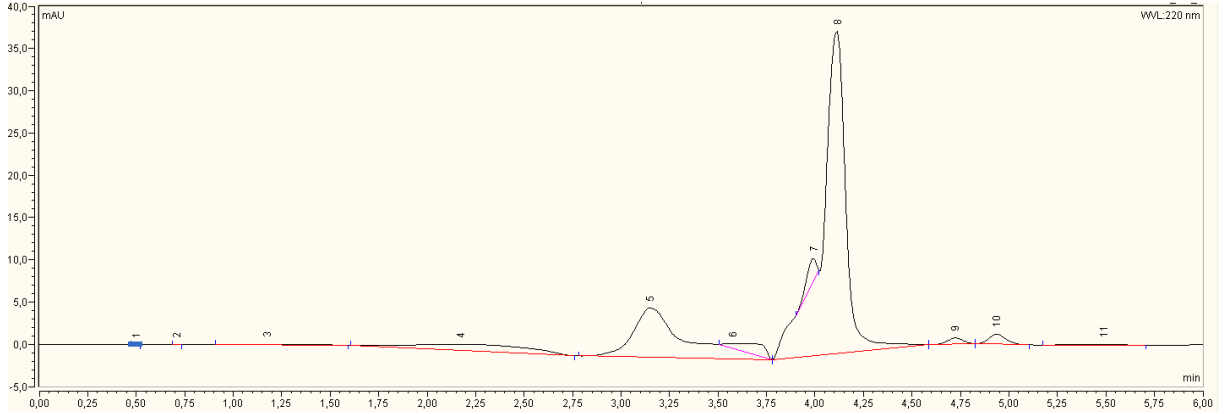
EK-1

## HİDROJELLERİN HPLC İLE YIKAMA SONUÇLARI

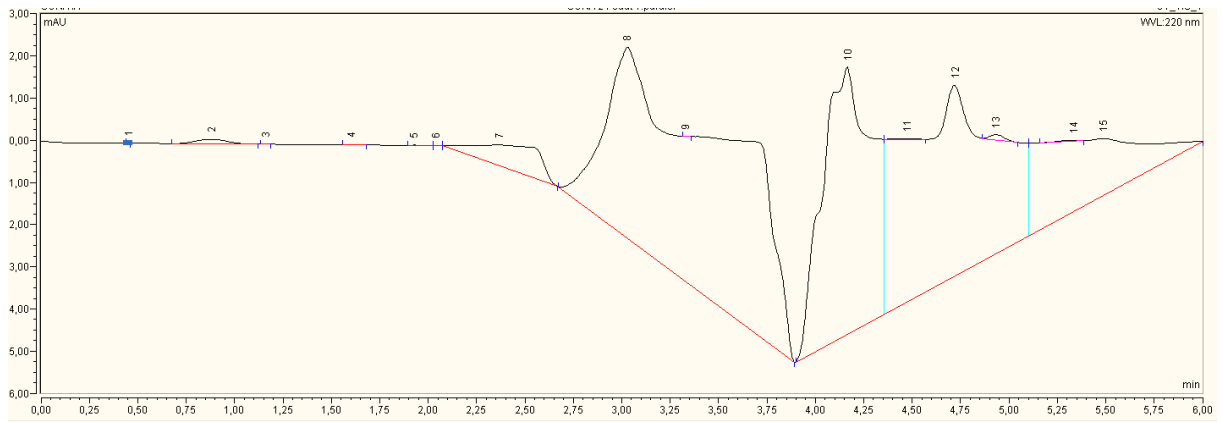
Bölüm 4.1.4.1'de belirtilen hidrojellerin yıkama optimizasyonu için yapılan çalışmalar sonucu elde edilen kromatogramlar verilmiştir.



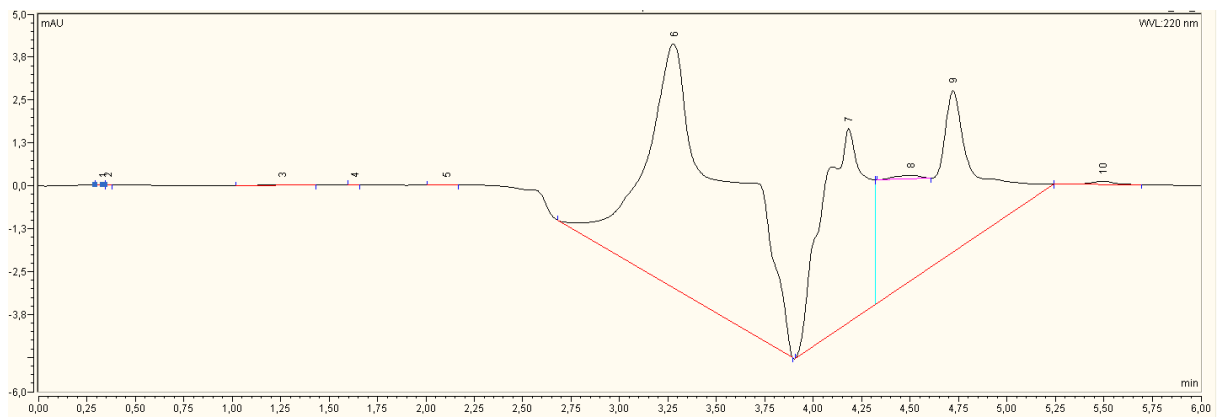
2.saatteki monomer salımına ait kromatogram



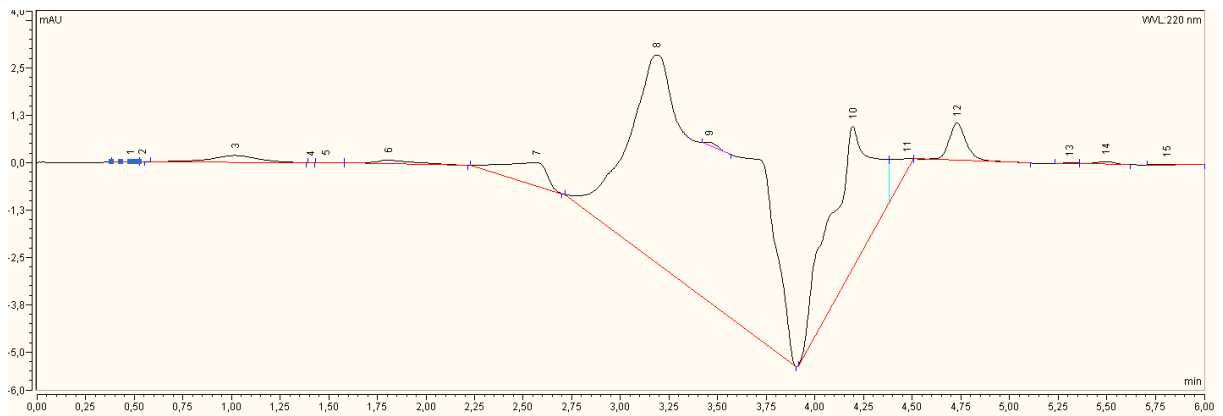
6.saatteki monomer salımına ait kromatogram



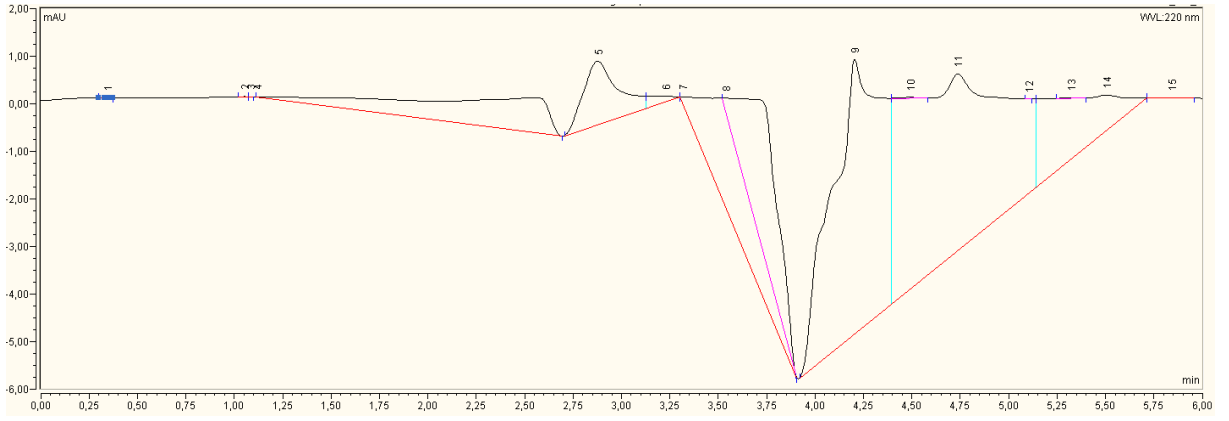
24.saatteki monomer salimına ait kromatogram



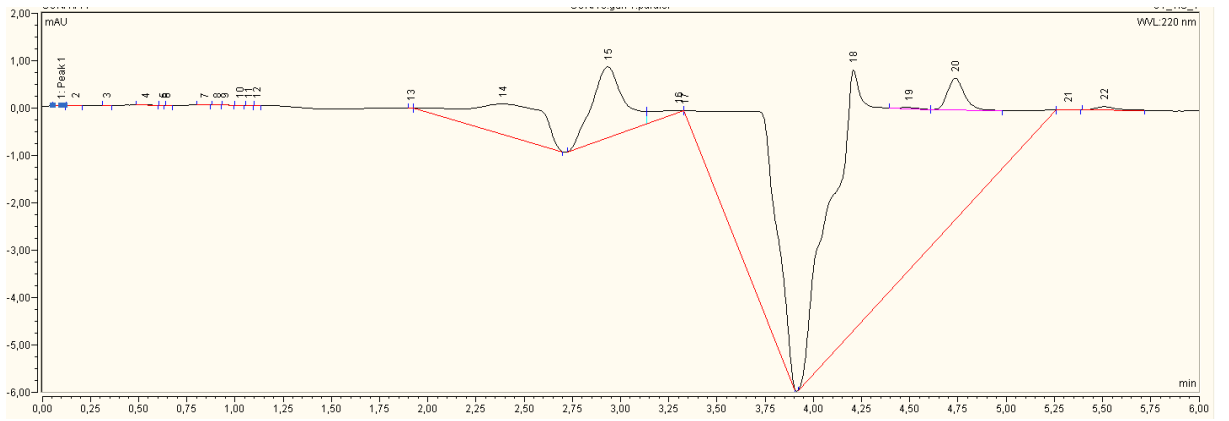
48.saatteki monomer salimına ait kromatogram



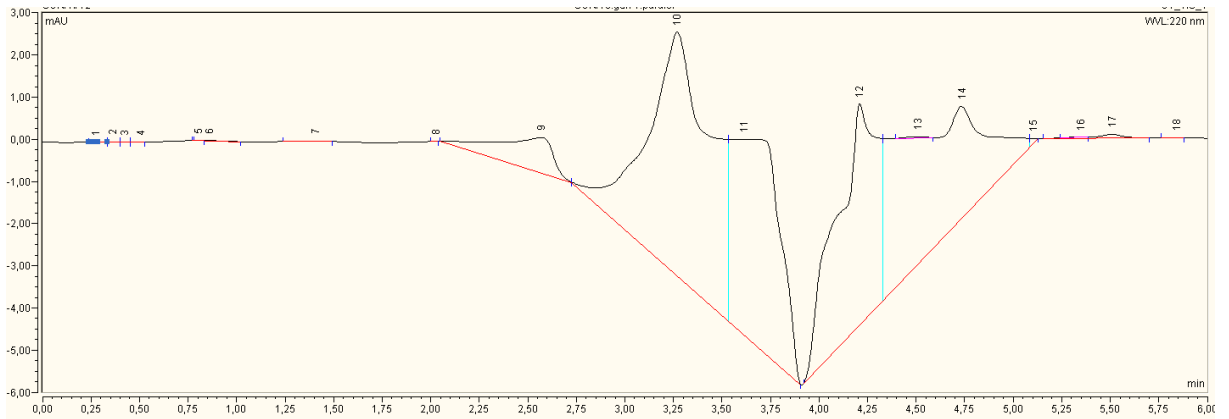
72.saatteki monomer salimına ait kromatogram



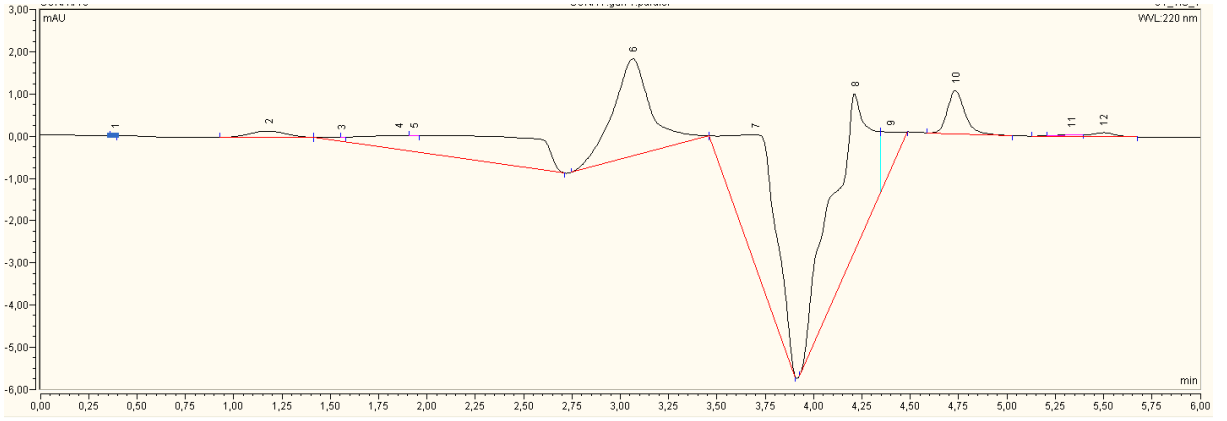
4.gündeki monomer salımına ait kromatogram



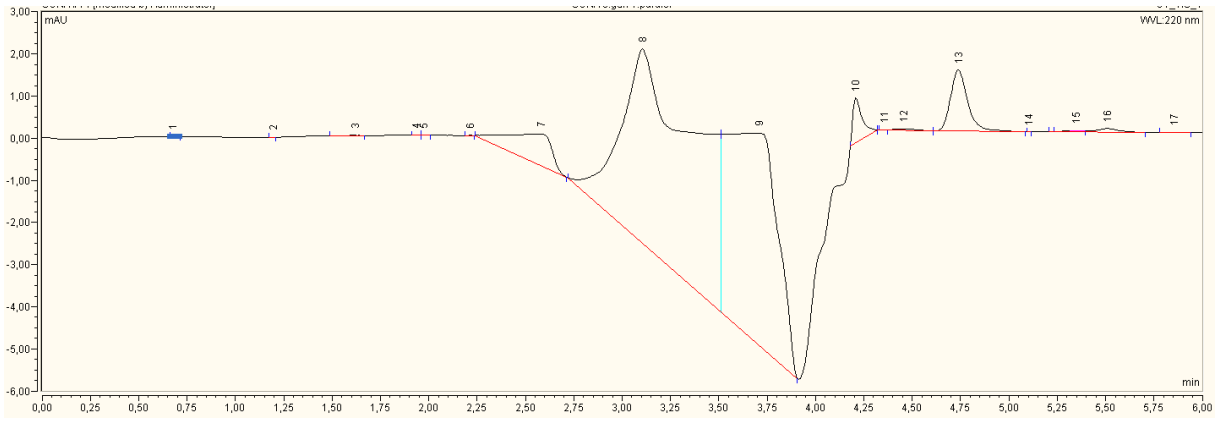
5.gündeki monomer salımına ait kromatogram



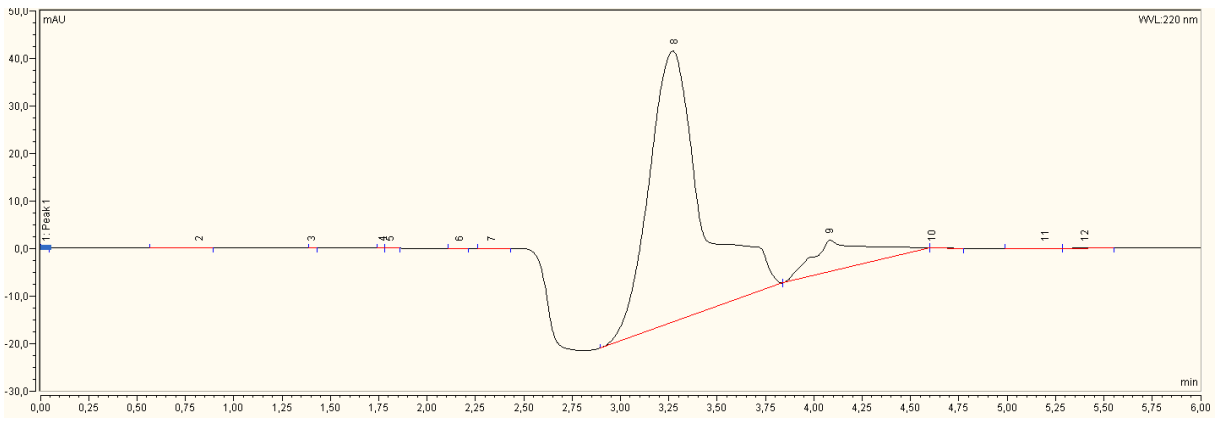
6.gündeki monomer salımına ait kromatogram



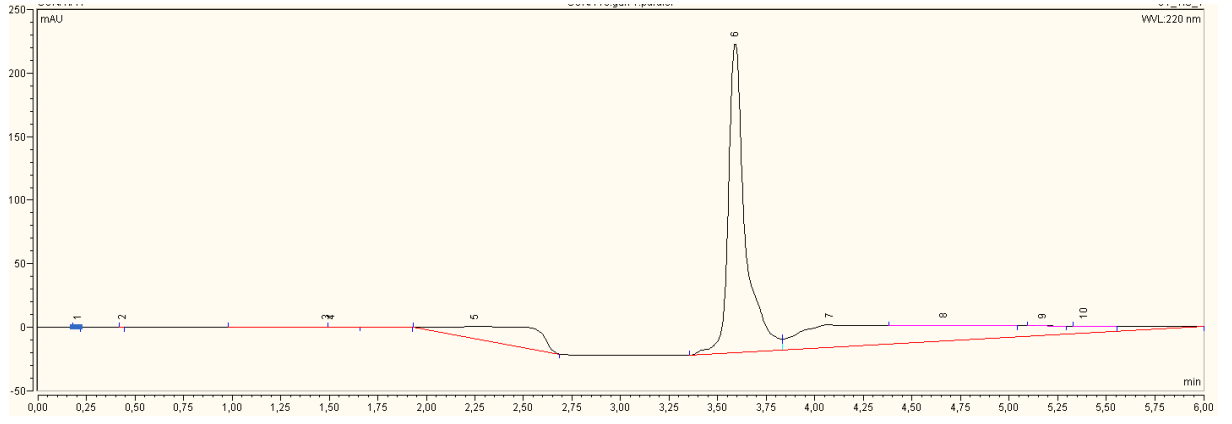
7.gündeki monomer salımına ait kromatogram



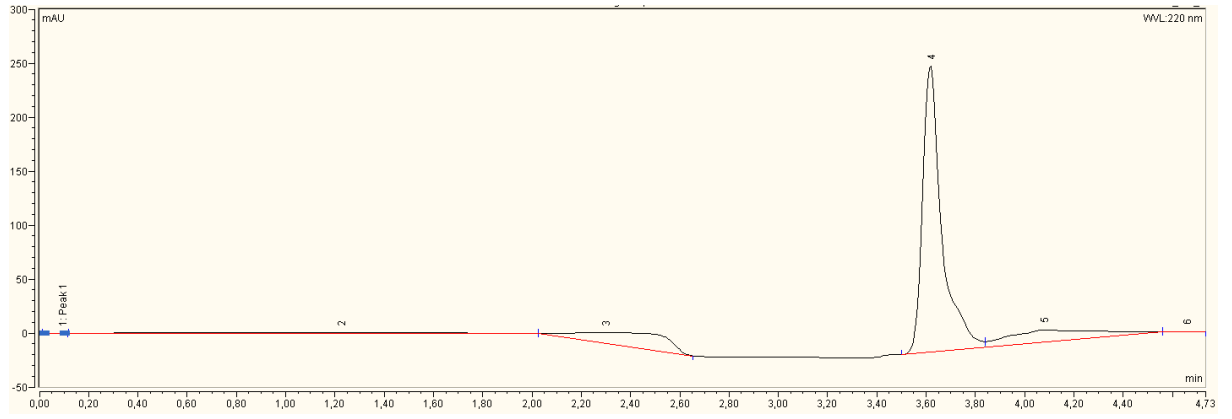
8.gündeki monomer salımına ait kromatogram



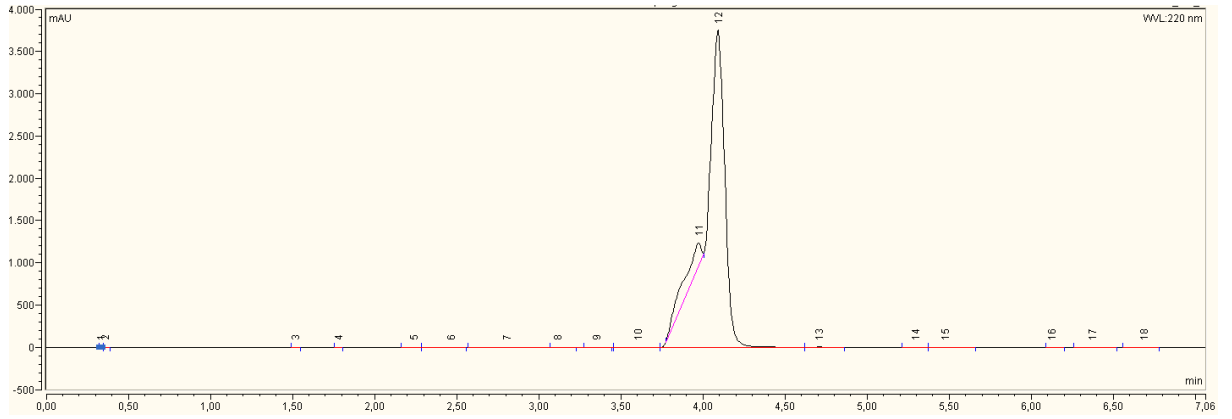
9.gündeki monomer salımına ait kromatogram



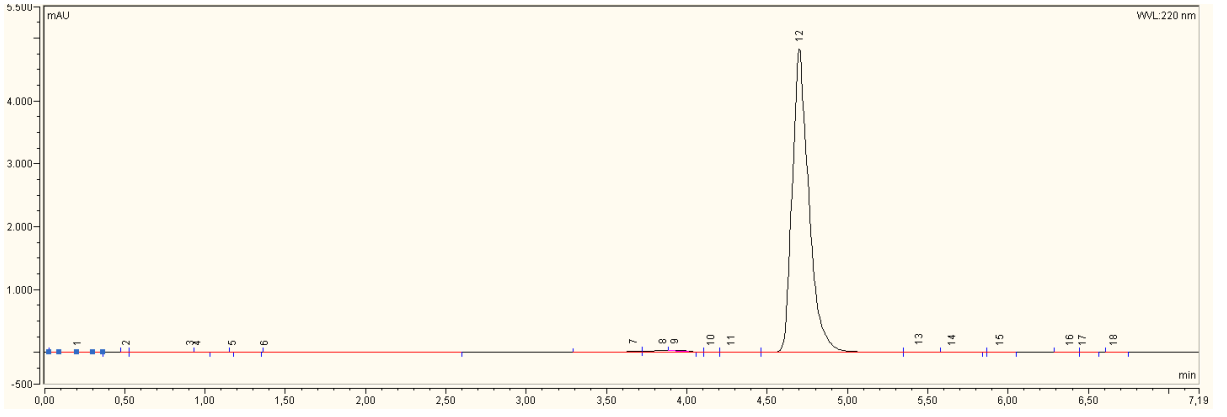
10.gündeki monomer salımına ait kromatogram



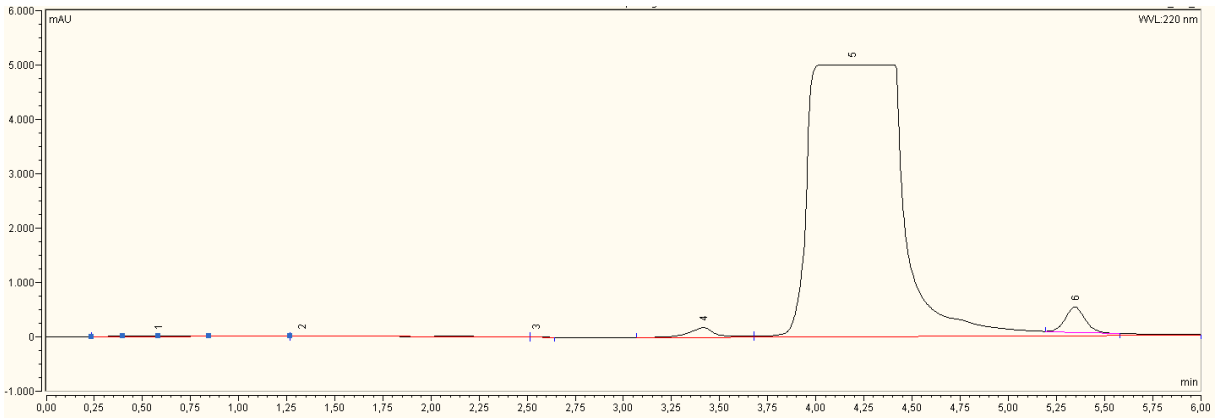
14.gündeki monomer salımına ait kromatogram



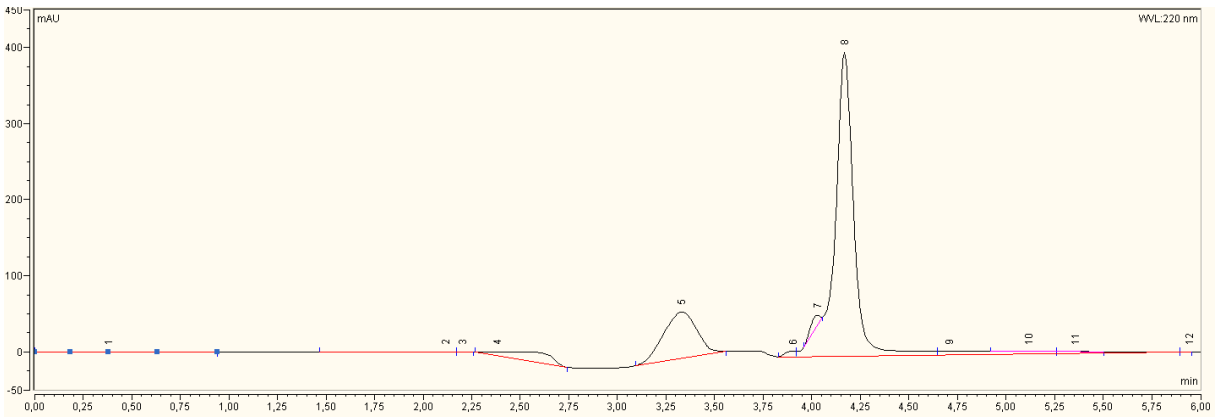
AAm monomerine ait kromatogram



HEMA monomerine ait kromatogram



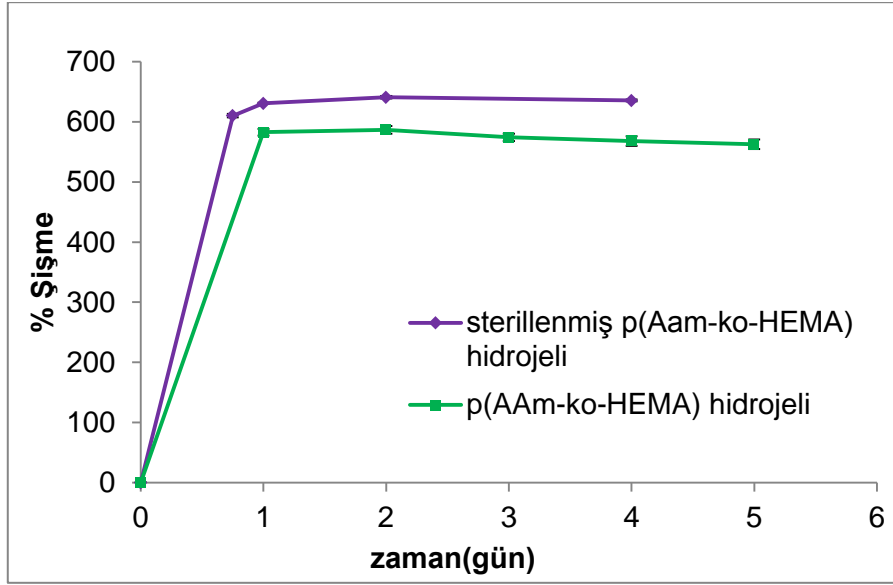
BIS çapraz bağlayıcısına ait kromatogram



Suya ait kromatogram

## EK-2

### P(AAm-ko-HEMA) HİDROJELİNİN STERİLİZASYON SONRASI ŞİŞME DAVRANIŞLARI



Sterilizasyon öncesi ve p(AAm-ko-HEMA) hidrojeline ait şişme grafiği

## ÖZGEÇMİŞ

### Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı: ELİF SUNA SOP

Doğum Yeri: ALTINDAĞ

Medeni Hali: BEKAR

E-posta: elifsunasop@gmail.com

Adresi: İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ KİMYA MÜHENDİSLİĞİ  
BÖLÜMÜ Z-18 NUMARALI ODA URLA /İZMİR

### Eğitim

Lise: GAZİ ANADOLU LİSESİ

Lisans: GAZİ ÜNİVERSİTESİ

Yüksek Lisans: HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

### Yabancı Dil ve Düzeyi

İNGİLİZCE (İLERİ), ALMANCA (BAŞLANGIÇ)

### İş Deneyimi:

2013 OCAK-, ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ, İZMİR YÜKSEK TEKNOLOJİ  
ENSTİTÜSÜ, KİMYA MÜHENDİSLİĞİ BÖLÜMÜ

### Deneyim Alanları

-

### Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi

TÜBİTAK 111S120: YENİ BİR OSMOTİK YUMUŞAK DOKU GENİŞLETİCİ  
GELİŞTİRİLMESİ: İN-VİTRO VE İN-VİVO ÇALIŞMALAR

### Tezden Üretilmiş Yayınlar

-

### Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar

EYLÜL 2012- ULUSAL KİMYA MÜHENDİSLİĞİ KONGRESİ (UKMK)'10